(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0109399
(43) 공개일자 2019년09월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 31/5578* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/14 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/7084 (2013.01)
A61K 31/5578 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7018666
(22) 출원일자(국제) 2017년12월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년06월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/064612
(87) 국제공개번호 WO 2018/106632
국제공개일자 2018년06월14일
(30) 우선권주장
62/430,053 2016년12월05일 미국(US)

(71) 출원인
코세어 파마 인코포레이티드
미국, 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 불러바드 400
(72) 발명자
장, 샤오밍
미국, 캘리포니아 94087, 서니베일, 렘젠 코트 1089
베커, 사이러스 케이.
미국, 캘리포니아 94566, 플리젠톤 레드베리코트 2321
벤카트라만, 미낙시 에스.
미국, 캘리포니아 94539, 프리몬트 촉토 드라이브 686
(74) 대리인
성낙훈

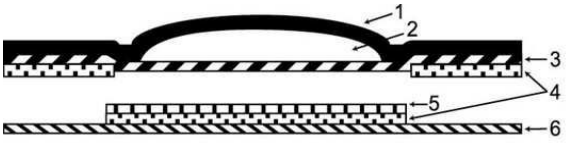
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 **트레프로스티닐 및 이의 염의 피부 및 경피 투여**

(57) 요 약

본 개시내용은 트레프로스티닐 또는 이의 염, 및 임의의 추가의 치료제의 피부 및 경피 투여를 위한 방법, 조성물, 장치 및 시스템을 제공한다. 트레프로스티닐 및 이의 염은, 폐고혈압, 예컨대, 폐동맥 고혈압을 포함한, 트레프로스티닐에 의한 치료에 반응성인 어떠한 의학적 병태를 치료하기 위해서 피부 또는 경피 투여될 수 있다.

대 표 도 - 도1



1. 후면필름 3. 미세기공 막 5. 디스크
2. 약물 저장소 4. 접착제 6. 이형 라이너

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/20 (2013.01)
A61K 9/0009 (2013.01)
A61K 9/0021 (2013.01)
A61K 9/7092 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 9/12 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접 화합물(clathrate) 또는 다형체, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 경피 약물-전달 시스템(transdermal drug-delivery system: TDS)으로서, TDS가 트레프로스티닐 또는 이의 염을 대상체에게 경피 전달하도록 제형화되거나 구성되는 경피 약물-전달 시스템.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

피부의 표면에의 적용을 위해서 제형화되거나 구성되는 TDS.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

트레프로스티닐 또는 이의 염을 전신 분배를 위해서 혈액 내로 전달하도록 제형화되거나 구성되는 TDS.

청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서,

피부에의 적용을 위해서 제형화된 국소 조성물(예, 오일, 스프레이, 젤, 젤리, 도찰제(liniment), 로션, 크림, 폼(foam), 연고, 페이스트(paste) 또는 드레싱(dressing))인 TDS.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 국소 조성물이 하나 이상의 화학적 투과 향상제(예, 계면활성제[예, 소듐 라우레쓰 설페이트] 또는/및 방향족 화합물[예, 1-페닐피페라진], 또는 지방산 에스테르[예, 이소프로필 미리스테이트] 또는/및 알코올[예, 에탄올])을 추가로 포함하는 TDS.

청구항 6

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서,

경피 패치인 TDS.

청구항 7

청구항 6에 있어서,

경피 패치가 액체- 또는 젤-기반 약물 저장소 및 임의의 반투성 막을 포함하는 저장소-유형 경피 패치(reservoir-type transdermal patch: RTP)인 TDS.

청구항 8

청구항 6에 있어서,

경피 패치가 약물/폴리머 매트릭스를 포함하는 매트릭스-유형 경피 패치(matrix-type transdermal patch: MTP)인 TDS.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

약물/폴리머 매트릭스가 접착층에 있지 않거나 접착층(예, 피부-접촉 접착층)과 별개인 TDS.

청구항 10

청구항 9에 있어서,

약물/폴리머 매트릭스가 복수의 미세 약물 저장소(약물 미세저장소)를 포함하는 TDS.

청구항 11

청구항 9에 있어서,

약물/폴리머 매트릭스가 복수의 폴리머-코팅된 약물 미세입자를 포함하는 TDS.

청구항 12

청구항 9 내지 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,

경피 패치가 반투성 막을 추가로 포함하는 TDS.

청구항 13

청구항 8에 있어서,

약물/폴리머 매트릭스가 접착층의 일부(예, 단층 접착제-중-약물[DIA] 패치 내의 피부-접촉 접착층의 일부, 비-약물-부하된, 피부-접촉, 속도-조절 접착층을 갖는 패치 내의 약물-부하된 접착층의 일부, 다층 약물-구배 DIA 패치 내의 각각의 약물-부하된 접착층의 일부, 또는 피부-접촉 접착층의 일부 및 다층 DIA 패치 내의 두 약물-부하된 접착층 사이의 반투성 막 또는 다른 방출-제한 층이 있거나 없는 제 2 접착층의 일부)인 TDS.

청구항 14

청구항 6에 있어서,

경피 패치가 솔리드 미세침(solid microneedle) 또는 중공 미세침(hollow microneedle)을 포함하는 TDS.

청구항 15

청구항 14에 있어서,

솔리드 미세침이 트레프로스티닐 또는 이의 염로 코팅되거나, 솔리드 미세침이 트레프로스티닐 또는 이의 염을 함유하는 생체흡수성 폴리머 물질로 구성되는 TDS.

청구항 16

청구항 14에 있어서,

중공 미세침을 포함하는 경피 패치가 액체-기반 약물 저장소를 추가로 포함하는 TDS.

청구항 17

청구항 6 내지 청구항 16 중 어느 한 항에 있어서,

경피 패치가 하나 이상의 화학적 투과 향상제(예, 지방산 에스테르[예, 이소프로필 미리스테이트] 또는/및 알코올[예, 에탄올], 또는 계면활성제 [예, 소듐 라우레쓰 설페이트] 또는/및 방향족 화합물[예, 1-페닐피페라진])을 추가로 포함하는 TDS.

청구항 18

청구항 6 내지 청구항 17 중 어느 한 항에 있어서,

경피 패치가 치료 유효량의 트레프로스티닐 또는 이의 염을 최대 약 72 시간(3 일) 또는 1 주일(7 일) 동안 전달하는 TDS.

청구항 19

청구항 6 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

경피 패치가 일일 약 0.05 또는 0.1 mg 내지 약 0.5 mg, 약 0.5-1 mg 또는 약 1-5 mg의 치료 유효량의 트레프로스티닐 또는 이의 염을 전달하는 TDS.

청구항 20

청구항 6 내지 청구항 19 중 어느 한 항에 있어서,

경피 패치가 단일 경피 패치이거나, 복수의 별도의 패치 단위들로 분할 가능한(예, 분리 라인을 따라서) 모 패치(parent/mother patch)의 복수의 패치 단위들 중의 한 패치 단위인 TDS.

청구항 21

청구항 1 내지 청구항 20 중 어느 한 항에 있어서,

피부 내로 또는/및 그를 통한(예, 이온토포레시스) 약물 수송을 위한 추가의 구동력을 제공하는 화학적 또는 물리적 향상 기술과 통합되는 TDS.

청구항 22

청구항 1 내지 청구항 21 중 어느 한 항에 있어서,

피부 투과성을 증가시키는 화학적 또는 물리적 향상 기술(예, 화학적 투과 향상제, 비-진공 또는 진공 초음파(non-cavitational or cavitational ultrasound), 전기 천공, 열적 절제, 고주파, 미세박피술, 미세침 또는 고압)과 통합되는 TDS.

청구항 23

청구항 1 내지 청구항 22 중 어느 한 항에 있어서,

트레프로스티닐이 트레프로스티닐의 카르복실산 형태인 TDS.

청구항 24

청구항 1 내지 청구항 22 중 어느 한 항에 있어서,

트레프로스티닐이 트레프로스티닐의 염 형태, 예컨대, 알칼리 금속 염(예, 트레프로스티닐 소듐) 또는 아민 염(예, 트레프로스티닐 디에탄올아민, 트레프로스티닐 트리에탄올아민, 트레프로스티닐 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 또는 트레프로스티닐 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)인 TDS.

청구항 25

청구항 1 내지 청구항 24 중 어느 한 항에 있어서,

추가의 치료제를 추가로 포함하는 TDS.

청구항 26

청구항 25에 있어서,

추가의 치료제가 국소 마취제, 진통제, 항-염증제, 국소 혈관수축제, 및 이들의 조합물로부터 선택되는 TDS.

청구항 27

트레프로스티닐 또는 이의 염을 대상체에 경피 전달하는 방법으로서, 청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항의 경피 약물-전달 시스템을 대상체의 피부에 적용함을 포함하는 방법.

청구항 28

트레프로스티닐에 의한 치료에 반응성인 의학적 병태를 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접 화합물 및 다형체를 치료를 필요로 하는 대상체에 경피 투여함을 포함하는 방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서,

트레프로스티닐 또는 이의 염이 전신 분배를 위한 혈액 내로 전달되는 방법.

청구항 30

청구항 28 또는 청구항 29에 있어서,

트레프로스티닐 또는 이의 염을 대상체에 경피 투여하는 것이 대상체의 피부에 청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항의 경피 약물-전달 시스템(TDS)을 적용함을 포함하는 방법.

청구항 31

청구항 28 내지 청구항 30 중 어느 한 항에 있어서,

트레프로스티닐 또는 이의 염이 경피 패치를 통해서 투여되는 방법.

청구항 32

청구항 30 또는 청구항 31에 있어서,

TDS 또는 경피 패치의 적용 부위에 또는 그 근처에 추가의 치료제를 국소 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 33

청구항 32에 있어서,

추가의 치료제가 국소 마취제, 진통제, 항-염증제, 국소 혈관수축제 및 이들의 조합물로부터 선택되는 방법.

청구항 34

청구항 28 내지 청구항 33 중 어느 한 항에 있어서,

의학적 병태가 폐고혈압, 폐 섬유증, 사이질 폐 질환, 천식, 울혈성 심장 기능상실, 말초 혈관 질환, 중증 간헐성 파행(severe intermittent claudication), 아테롬경화발생(예, 중상동맥 경화증), 허혈성 병변(ischemic lesion), 중증 하지 허혈(critical limb ischemia), 허혈성 궤양, 피부 궤양, 신경병성 족부 궤양(neuropathic foot ulcer), 신장 기능장애 및 기능부전(kidney malfunction and failure), 면역억제(immunosuppression), 증식성 질병(proliferative disorder), 및 앞선 병태의 각각과 연관된 통증으로부터 선택되는 방법.

청구항 35

청구항 34에 있어서,

의학적 병태가 폐고혈압, 예컨대, 폐동맥 고혈압인 방법.

청구항 36

청구항 28 내지 청구항 35 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 37

청구항 36에 있어서,

추가의 치료제가 혈관작용제, 이뇨제, 혈액응고 방지제(anticoagulant), 강심 배당체(cardiac glycoside), 및 이들의 조합물로부터 선택되는 방법.

청구항 38

청구항 28 내지 청구항 37 중 어느 한 항에 있어서,

트레프로스티닐 또는 이의 염의 치료 유효량이 일일 약 0.05 또는 0.1 mg 내지 약 0.5 mg, 약 0.5-1 mg 또는 약 1-5 mg인 방법.

청구항 39

트레프로스티닐 또는 이의 염이 경피 투여되는, 트레프로스티닐에 의한 치료에 대해 반응성인 의학적 병태의 치료에 사용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접 화합물 또는 다형체.

청구항 40

트레프로스티닐 또는 이의 염이 경피 투여되는, 트레프로스티닐에 의한 치료에 대해 반응성인 의학적 병태의 치료에 사용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접 화합물 또는 다형체를 포함하는 조성물.

청구항 41

트레프로스티닐 또는 이의 염이 경피 투여되는, 트레프로스티닐에 의한 치료에 대해 반응성인 의학적 병태의 치료를 위한 약물의 제조에서 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접 화합물 또는 다형체의 용도.

청구항 42

각각 청구항 39 내지 청구항 41 중 어느 한 항에 있어서,

트레프로스티닐 또는 이의 염이 청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항의 경피 약물-전달 시스템을 통해서 경피 투여되는 화합물, 조성물 또는 용도.

청구항 43

청구항 39 내지 청구항 42 중 어느 한 항에 있어서,

트레프로스티닐 또는 이의 염이 경피 패치를 통해서 투여되는 화합물, 조성물 또는 용도.

청구항 44

청구항 39 내지 청구항 43 중 어느 한 항에 있어서,

의학적 병태가 폐고혈압, 예컨대, 폐동맥 고혈압인 화합물, 조성물 또는 용도.

청구항 45

청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항의 경피 약물-전달 시스템(TDS) 및 트레프로스티닐에 의한 치료에 반응성인 의학적 병태를 치료하기 위한 TDS를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트.

청구항 46

청구항 45에 있어서,

TDS가 경피 패치인 키트.

청구항 47

청구항 45 또는 청구항 46에 있어서,

의학적 병태가 폐고혈압, 예컨대, 폐동맥 고혈압인 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

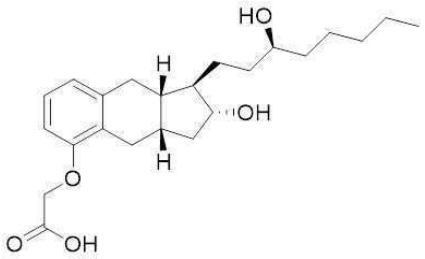
[0001] 관련 출원에 대한 참조

[0002] 본 출원은 2016년 12월 5일에 출원된 미국가특허출원 제62/430,053호의 우선권 및 이익을 주장하며, 이들 각각의 전체 개시내용이 모든 목적으로 본원에서 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 폐동맥 고혈압(pulmonary artery hypertension: PAH)을 포함하는 폐고혈압 (pulmonary hypertension: PH)은 사망을 초래할 수 있으며 증가된 폐동맥 압력 및 폐혈관 저항이 특징인 질환이다. PH 또는 PAH를 치료하기 위해서 사용될 수 있는 일부 약물은 다양한 이유로 인해서 효과적으로 경구 투여될 수 없고, 일반적으로는 피하, 정맥내 또는 근육내 경로를 통해서 투여된다. 이들 투여 경로는 일반적으로는 건강관리 전문가에 의한 개입을 필요로 하며, 상당한 불편을 동반할 뿐만 아니라 환자에 대한 잠재적인 국소 외상을 동반할 수 있다.

[0004] 그러한 약물의 한 예는 트레프로스티닐(treprostinil)이다. 유리 산으로서의 트레프로스티닐은 상당한 대사로 인한 10% 미만의 절대 경구 생체이용성 및 매우 짧은 전신 반감기를 가진다. 트레프로스티닐은 본 발명에서 정맥내 또는 피하 주입에 의해서 투여될 수 있으며, 이는 감염 부위에서의 통증 및 감염의 위험과 같은 단점을 갖는다. 트레프로스티닐은 또한 본 발명에서 흡입에 의해서 투여될 수 있지만, 약 50%의 PAH 환자는 폐에 대한 자극으로 인해서 흡입된 트레프로스티닐을 흡수할 수 없으며, 흡입에 투여된 트레프로스티닐는 큰 최고-대-최저 혈장 농도비(large peak-to-trough ratio of plasma concentration)를 나타낸다. 트레프로스티닐은 이하 나타낸 구조를 갖는다. 트레프로스티닐은 유리 카르복실산으로서 또는 염, 예컨대, 소듐 또는 디에탄올아민 염으로서 존재할 수 있다.

[0005] 

[0006] 트레프로스티닐

발명의 내용

[0007] 개시내용의 요약

[0008] 본 개시내용은 트레프로스티닐 및 이의 염의 증가된 국소 또는 전신 이용성을 제공할 수 있는 트레프로스티닐 및 이의 염의 피부 및 경피 투여를 위한 방법, 조성물, 장치 및 시스템을 기재하고 있다. 상기 기재를 제한하지 않으면서, 일부 실시형태에서, 방법, 조성물, 장치 및 시스템은 유의미한 또는 과도한 피부 자극을 유발시키지 않는다. 트레프로스티닐-함유 조성물, 장치 또는 시스템은 임의로 추가의 치료제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐-함유 조성물, 장치 또는 시스템은 피부의 표면에 적용된다. 특정의 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염(예, 트레프로스티닐 소듐 또는 트레프로스티닐 디에탄올아민)은 경피 패치를 통해서 투여된다. 경피 패치는, 임의로 하나 이상의 화학적 투과 향상제의 사용과 함께 수동적으로(일부 실시형태에서 카르복실산으로서의 트레프로스티닐의 수동적 수송), 또는 물리적인 향상 기술(예, 이온 영동적 패치(iontophoretic patch), 초음파 치료적 패치(sonophoretic patch) 또는 고압이 적용되는 패치)의 도움으로 능동적으로, 트레프로스티닐 또는 이의 염을 전달하도록 설계될 수 있다.

[0009] 피부 또는 경피 투여된 트레프로스티닐 또는 이의 염은 트레프로스티닐에 의한 치료에 대한 반응성의 어떠한 의학적 병태를 치료하기 위해서 상용될 수 있다. 추가의 치료제는 임의로 의학적 병태를 치료하기 위해서 트레프로스티닐 또는 이의 염과 조합 사용될 수 있다. 특정의 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염은 폐고혈압, 예컨대, PAH를 치료하기 위해서 피부 또는 경피 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0010] 본 개시내용의 특징 및 이점의 더 우수한 이해는 개시내용의 예시적인 실시형태를 기재하고 있는 이하 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참조로 하여 얻어질 것이다.

도 1은 저장소-유형 경피 패치의 실시형태의 단면을 예시하고 있다.

도 2는 매트릭스-유형 경피 패치의 실시형태의 단면을 예시하고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 개시내용의 다양한 실시형태가 본원에 기재되지만, 그러한 실시형태는 단지 예를 들어 제공됨이 당업자에게

는 명백할 것이다. 본원에 기재된 실시형태에 대한 다양한 변화 및 변경, 및 그러한 실시형태의 다양화 및 치환이 개시내용을 벗어나지 않으면서 당업자에게는 자명할 것이다. 본원에 기재된 실시형태에 대한 다양한 대안이 개시내용을 실행하는데 있어서 이용될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 개시내용의 모든 실시형태는 그 실시형태와 일관된 본원에 기재된 다른 실시형태 중의 어떠한 하나 이상과 임의로 조합될 수 있음이 또한 이해될 것이다.

[0012] 요소들이 목록 형식(예, 마쿠시 그룹(Markush group)으로)으로 제시되어 있는 경우에, 요소들의 각각의 가능한 서브그룹이 또한 개시되며, 어떠한 하나 이상의 요소들이 목록 또는 그룹으로부터 제거될 수 있음을 이해해야 한다.

[0013] 명시적으로 반대로 나타내지 않는 한, 하나 초과의 행위 또는 단계를 포함한 본원에 기재 또는 청구된 어떠한 방법에서, 방법의 행위 또는 단계의 순서는 그러한 방법의 행위 또는 단계가 나열되어 있는 순서로 반드시 제한되는 것이 아니며, 개시내용은 순서가 그렇게 제한되는 실시형태를 포함함을 또한 이해해야 한다.

[0014] 일반적으로, 설명 또는 청구범위에서의 실시형태가 하나 이상의 특징들을 포함하는 것으로 언급되는 경우에, 개시내용은 또한 그러한 특징(들)으로 이루어진, 또는 본질적으로 그로 이루어진 실시형태를 또한 포함함을 추가로 이해해야 한다.

[0015] 개시내용의 어떠한 실시형태, 예를 들어, 종래기술에서 발견되는 어떠한 실시형태는, 명세서에서 특별히 배제되는 것으로 설명되든지 그렇지 않든지 간에, 청구범위로부터 명확하게 배제될 수 있음을 또한 이해해야 한다.

[0016] 제목들은 본원에서 참고로 그리고 일정 구간의 위치를 찾는 것을 돕기 위해서 포함된다. 제목들은 이들 제목의 아래의 구간에 기재된 실시형태 및 개념의 범위를 제한하기 위해서 의도되지 않으며, 이들 실시형태 및 개념은 전체 개시내용에 걸쳐서 다른 구간들에서 적용될 수 있다.

[0017] 본원에서 인용된 모든 특허 문헌 및 모든 비-특허 문헌은, 각각의 특허 문헌 또는 비-특허 문헌이 그 전체가 참조로서 본원에 포함되는 것으로 특별히 그리고 개별적으로 표시되어 있는 것과 동일한 범위로, 그 전체가 본원에서 참고로 포함된다.

[0018] I. 정의

[0019] 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 단수의 표현은, 달리 명시적으로 언급되지 않거나 문맥에서 명확하게 달리 나타내지 않은 한, 단일의 지시대상뿐만 아니라 복수의 지시대상을 포함할 수 있다.

[0020] 용어 "약" 또는 "대략적으로"는 어떻게 측정되는지 또는 어떻게 결정되는지에 부분적으로 좌우되는 당업자에 의해서 결정되는 특정의 값에 대한 허용오차를 의미한다. 특정의 실시형태에서, 용어 "약" 또는 "대략적으로"는 1 표준 편차 내를 의미한다. 일부 실시형태에서, 특정의 오차 범위(예, 챠트 또는 데이터의 표에 주어진 평균 값에 대한 표준 편차)가 열거되지 않는 경우에, 용어 "약" 또는 "대략적으로"는, 유효 숫자를 고려하여, 언급된 값을 또한 잘라 올리거나 잘라냄으로써 포함될 수 있는 열거된 값 및 범위를 포함하는 범위를 의미한다. 특정의 실시형태에서, 용어 "약" 또는 "대략적으로"는 특정된 값의 ± 20%, 15%, 10% 또는 5% 내를 의미한다. 용어 "약" 또는 "대략적으로"가 일련의 둘 이상의 수치 값에서 또는 일련의 둘 이상의 수치 값의 범위에서 첫 번째 수치 값 앞에 있는 경우에, 용어 "약" 또는 "대략적으로"는 그러한 일련의 수치 값에서 또는 그러한 일련의 수치 값의 범위에서 수치 값들의 각각의 하나에 적용된다.

[0021] 용어 "적어도" 또는 "초과"가 일련의 둘 이상의 수치 값에서 첫 번째 수치 값의 앞에 또는 그 뒤에 있는 경우에, 용어 "적어도" 또는 "초과"는 그러한 일련의 수치 값에서 수치 값들의 각각의 하나에 적용된다.

[0022] 용어 "이하" 또는 "미만"이 일련의 둘 이상의 수치 값에서 첫 번째 수치 값의 뒤에 있는 경우에, 용어 "이하" 또는 "미만"은 그러한 일련의 수치 값에서 수치 값들의 각각의 하나에 적용된다.

[0023] 용어 "약제학적으로 허용되는"은 과도한 자극, 알레르기 반응, 면역원성 및 독성 없이 대상체의 조직 및 기관과 접촉 사용되기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 적합하고, 그 의도된 사용에 효과적인 물질(예, 활성 성분 또는 부형제)을 나타낸다. 약제학적 조성물의 "약제학적으로 허용되는" 부형제 또는 담체는 또한 조성물의 다른 성분과 상용 가능하다.

[0024] 용어 "치료 유효량"은, 대상체에 투여되는 때에, 치료되는 의학적 병태 또는 그러한 병태와 연관된 하나 이상의 증상의 발생을 방지하거나 어떠한 범위로 완화시키기에 충분한 화합물의 양을 나타낸다. 용어 "치료 유효량"은 또한 연구자, 수의사, 의사 또는 임상의사에 의해서 생각되는 세포, 조직, 기관, 시스템, 동물 또는 인간의 생

물학적 또는 의학적 반응을 유발시키기에 충분한 화합물의 양을 나타낸다.

[0025] 용어 "치료하다", "치료하는", 및 "치료"는 의학적 병태 또는 그러한 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 완화시키거나 없애는 것, 및 그러한 병태의 하나 이상의 원인을 완화시키거나 근절시키는 것을 포함한다. 병태의 "치료"에 대한 언급은 병태의 방지를 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "방지하다", "방지하는" 및 "방지"는 의학적 병태 또는 그러한 병태와 연관된 하나 이상의 증상의 개시를 방지하거나 지연시키는 것, 대상체가 병태에 걸리는 것을 방지하는 것, 및 대상체가 병태에 걸릴 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 용어 "의학적 병태"는 질환 및 질병을 포함한다.

[0026] 용어 "대상체"는 포유동물, 예컨대, 영장류(예, 인간, 침팬지 또는 원숭이), 설치류(예, 래트, 마우스, 기니아 피그, 게르빌루스쥐 또는 햄스터), 토끼목(예, 토끼), 돼지(예, 피그), 말과(equine)(예, 말), 개과(canine)(예, 개), 또는 고양잇과(feline)(예, 고양이)를 포함하지만 이로 한정되는 것은 아닌 동물을 나타낸다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 예를 들어, 포유동물 대상체, 예컨대, 인간 대상체와 관련하여 본원에서 상호교체적으로 사용된다.

[0027] 용어 "화합물"("트레프로스티닐"을 포함함)은 그러한 화합물의 염, 용매화물, 수화물, 클라스레이트 및 다형체를 포함한다. 화합물의 "용매화물"은 화합물에 비-공유적으로 결합된 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매(예, 물, 아세톤 또는 알코올[예, 에탄올])를 포함한다. 화합물의 "수화물"은 화합물에 비-공유적으로 결합된 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 물을 포함한다. 화합물의 "클라스레이트"는 화합물의 결정 구조에 갇힌 물질(예, 용매)의 분자를 함유한다. 화합물의 "다형체"는 화합물의 결정상 형태이다. 개시내용의 특정의 예에서 화합물(예, 트레프로스티닐)과 관련한 "염", "용매화물", "수화물", "클라스레이트" 또는 "다형체"의 특별한 열거는, 문맥에서 명확하게 달리 나타내지 않은 한, 용어 "화합물"("트레프로스티닐"을 포함함)이 이들 형태 중 어떠한 형태의 열거 없이 사용되는 개시내용의 다른 예에서, 이들 형태 중 어떠한 형태의 의도적인 생략으로 해석되지 않아야 한다.

[0028] II. <u>입체이성질체</u>

[0029] 본 개시내용은, 도시된 구조 및 명칭에 의해서 나타낸 바와 같이, 본원에 기재된 화합물(트레프로스티닐을 포함함)의 모든 가능한 부분입체이성질체 및 실질적으로 순수한 형태로의 거울상이성질체 둘 모두 및 어떠한 비율로의 둘 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 및 어떠한 비율로의 거울상이성질체 둘 모두의 혼합물(거울상이성질체의 라세미 혼합물을 포함함)뿐만 아니라, 특이적 입체이성질체를 포함한 모든 가능한 입체이성질체를 포함하는 것으로 이해된다. 개시내용의 일부 실시형태는 도시된 구조 또는 명칭에 의해서 나타낸 특이적 입체이성질체에 관한 것이다. 화합물(예, 트레프로스티닐)과 관련된 구절 "또는 이의 입체이성질체" 등이 개시내용의 특정의 예에서 특이적으로 열거되어 있으면, 그것은, 문맥이 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 용어 "화합물"("트레프로스티닐"을 포함함)이 구절 "또는 이의 입체이성질체" 등의 열거 없이 사용되는 개시내용의 다른 예에서 화합물의 다른 가능한 입체이성질체의 어떠한 것의 의도된 생략으로서 해석되지 않아야 한다.

[0030] III.<u>화합물의 염 형태</u>

[0031] 본원에서 기재된 화합물(트레프로스티닐을 포함함)은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재하거나 그러한 형태로 사용될 수 있다. 예를 들어, 트레프로스티닐은 카르복실기를 가지며, 그에 따라서, 염기와의 부가염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가염은, 예를 들어, 금속(예, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속) 또는 아민(예, 유기 아민)에 의해서 형성될 수 있다. 양이온으로서 유용한 금속의 예는, 제한 없이, 알칼리 금속(예, 리튬, 나트륨, 칼륨 및 세슘), 알칼리 토금속(예, 마그네슘, 칼슘 및 바륨), 알루미늄 및 아연을 포함한다. 금속 양이온은, 예를 들어, 무기 염기, 예컨대, 하이드록사이드, 카르보네이트 및 탄산수소염에 의해서 제공될 수 있다. 염기 부가염을 형성시키기에 유용한 유기 아민의 비-제한 예는 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올, 클로로프로카인, 콜린, 사이클로헥실아민, 디벤질아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디사이클로헥실아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸피페리딘, 히스티딘, 이소프로필아민, N-메틸글루카민, 프로카인, 피라진, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트로메타몰 또는 트로메타민)을 포함한다.

[0032] 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐은 염(예, 이온토포레시스(iontophoresis)가 이용되는 때)의 형태로 사용되거나 투여된다. 특정의 실시형태에서, 트레프로스티닐은 알칼리 금속 염, 예컨대, 트레프로스티닐 소듐으로서 사용되거나 투여된다. 다른 실시형태에서, 트레프로스티닐은 아민 염, 예컨대, 트레프로스티닐 디에탄올아민, 트레프로스티닐 트리에탄올아민, 트레프로스티닐 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 또는 트레프로스티닐 트리스

(하이드록시메틸)아미노메탄으로서 사용되거나 투여된다.

[0033] 화합물이 염기성 원자 또는 작용기(예, 염기성 질소 원자)를 갖는 경우에, 화합물은 산에 의해서 부가염을 형성시킬 수 있다. 산부가염을 형성시키기에 유용한 산의 비-제한 예는 무기산(예, HCl, HBr, HI, 질산, 인산 및 황산) 및 유기산, 예컨대, 카르복실산(예, 아세트산) 및 설폰산(예, 에탄설폰산)을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, P. Stahl and C. Wermuth, Eds., Wiley-VCH (2011)]에 상세하게 논의되어 있다.

[0034] IV.<u>트레프로스티닐의 다형체</u>

[0035] 트레프로스티닐의 다형체 및 이의 염은 본 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, US 2015/0005384호에 기재된 바와 같은 트레프로스티닐의 결정상 형태 A는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 하기 2Θ 각의 특성 피크를 갖는다: 3.0 ± 0.2°, 13.5 ± 0.2°, 17.3 ± 0.2°, 18.6 ± 0.2°, 및 21.7 ± 0.2°. 또 다른 예로서, US 2015/0011637호에 기재된 바와 같은 트레프로스티닐의 결정상 형태 B는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 하기 2Θ 각의 특성 피크를 갖는다: 2.9 ± 0.2°, 6.6 ± 0.2°, 12.6 ± 0.2°, 13.2 ± 0.2°, 18.0 ± 0.2°, 18.8 ± 0.2°, 20.7 ± 0.2°, 21.4 ± 0.2°, 22.2 ± 0.2°, 23.1 ± 0.2°, 및 25.3 ± 0.2°.

[0036] 또한, US 2014/0275262호는 결정상 트레프로스티닐 일수화물 형태 A 및 B 및 결정상 무수 트레프로스티닐 형태 C를 기재하고 있다. 결정상 트레프로스티닐 일수화물 형태 A는 5.2, 10.4, 11.6, 12.6, 16.2, 20.0, 21.7 및 22.7 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ의 피크를 포함하는 XRPD 패턴에 특징이 있다. 결정상 트레프로스티닐 일수화물 형태 B는 5.3, 10.7, 12.1, 19.4, 20.6, 21.6, 22.3 및 24.4 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ의 피크를 포함하는 XRPD 패턴에 특징이 있다. 결정상 무수 트레프로스티닐 형태 C는 6.55 및 20.7 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ의 피크를 포함하는 XRPD 패턴, 및 약 78.3℃에서의 작은 발열 및 약 126.3℃에서의 주요 발열을 갖는 시차주사열량측정(differential scanning calorimetry)에 특징이 있다.

[0037] 미국특허 제8,350,079호는 또한 결정상 트레프로스티닐 일수화물 형태를 개시하고 있다. 더욱이, 미국특허 제9,050,311호는 트레프로스티닐 디에탄올아민의 결정상 형태 A 및 B를 기재하고 있다.

[0038] V.<u>중수소화 트레프로스티닐</u>

[0039] 외래 물질, 예컨대, 약물을 제거하기 위해서, 동물 신체는 외래 물질과 반응하여 이를 신장 분비를 위한 더욱 극성의 중간체 또는 대사물질로 전환시키는 다양한 효소, 예컨대, 시토크롬 P450 효소, 에스테라제, 프로테아제, 리덕타제(reductase), 데하이드로제나제(dehydrogenase) 및 모노아민 옥시다제를 발현한다. 그러한 대사 반응은, 예를 들어, 탄소-수소(C-H) 결합의 탄소-산소(C-O) 결합 또는 탄소-탄소(C=C) 파이 결합으로의 산화, 또는 탄소-산소(C-O) 결합의 탄소-산소(C=O) 이중 결합으로의 산화를 포함할 수 있다. 생성되는 대사물질은 생리학적 조건하에 안정하거나 불안정할 수 있고, 모체 화합물에 비해 실질적으로 상이한 약리학적, 약동학적 및 약력학적 성질 및 독성 프로파일을 가질 수 있다. 많은 약물의 경우에, 그러한 대사 산화는 신속하며, 더 큰 부작용을 생성시킬 수 있는 더 많은 투여량 또는/및 증가된 투여 빈도의 요건을 유도할 수 있다.

[0040] 본 개시내용은 하나 이상의 위치에서 중수소로 부화(중수소화)된 트레프로스티닐 동위이성질체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염은 하나 이상의 위치에서 중수소화된다. 하나 이상의 위치에서의 트레프로스티닐 또는 이의 염의 중수소화는 하기 이익 중 어느 하나 또는 그 이상, 또는 그러한 이익 모두를 가질 수 있다: (1) 더 긴 반감기; (2) 요망되는 효과를 달성하기에 필요한 투여량의 감소 또는/및 투여 횟수의 감소; (3) 트레프로스티닐의 혈액 또는 혈장 농도에서 대상체들 사이의 감소된 변화; (4) 증가된 효능; (5) 투여된 트레프로스티닐의 감소된 양 또는/및 유해한 대사물질의 감소된 생성으로 인한 감소된 부작용; 및 (6) 증가된 최대 관용 투여량.

[0041] 중수소는 트레프로스티닐(Trp)의 페닐 고리, Trp의 사이클로헥실 고리, Trp의 사이클로펜틸 고리, Trp의 옥틸 사슬, 또는 Trp의 하이드록시아세트산 기 또는 이들의 어떠한 조합 내의 이용 가능한 위치의 어느 하나 또는 그 초과, 또는 그들의 모두를 포함한, 트레프로스티닐(Trp) 또는 이의 염 내의 이용 가능한 위치의 어느 하나 또는 그 초과, 또는 그들의 모두에서 수소에 대해서 치환될 수 있다. 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염은 Trp의 사이클로헥실 고리, Trp의 옥틸 사슬 또는 Trp의 하이드록시아세트산 기, 또는 이들의 어떠한 조합 또는 이들 모두 내의 이용 가능한 위치의 하나 또는 그 초과, 또는 그들의 모두에서 중수소화된다. 특정의 실시형태에서, 트레스포스티닐 또는 이의 염은 US 2011/0294815호에 개시된 어떠한 중수소화된 트레프로스티닐 화합물 또는 이의 염이다. 일부 실시형태에서, 이용 가능한 위치의 적어도 하나는 적어도 약 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95% 또는 98%(예, 적어도 약 50%)의 중수소 농축(deuterium enrichment)을 갖는다. 특정의 실시형태에서,

이용 가능한 위치의 적어도 하나는 적어도 약 90%, 95% 또는 98%의 중수소 농축을 갖는다.

[0042] 추가의 실시형태에서, 중수소가 농축된(또는 중수소화된) 트레프로스티닐 또는 이의 염 내의 각각의 위치는 독립적으로 적어도 약 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95% 또는 98%(예, 적어도 약 50%)의 중수소 농축을 갖는다. 특정의 실시형태에서, 중수소가 농축된 각각의 위치는 독립적으로 적어도 약 90%, 95% 또는 98%의 중수소 농축을 갖는다.

[0043] 용어 "중수소 농축"은 수소를 대신한 분자 내의 주어진 위치에서 중수소의 포함 백분율을 나타낸다. 예를 들어, 주어진 위치에서의 10%의 중수소 농축은 주어진 샘플 내의 분자의 10%가 그 위치에서 중수소를 함유함을 의미한다. 중수소의 자연 발생 분포는 약 0.0156%이기 때문에, 비-중수소-농축된 출발 물질 또는 시약을 사용하여 합성된 분자 내의 어떠한 위치에서의 중수소 농축은 약 0.0156%이다. 중수소 농축은 질량 분석(mass spectrometry) 및 핵자기 공명 분광법(nuclear magnetic resonance spectroscopy)을 포함한 당업자에게는 공지된 통상의 분석 방법을 이용하여 결정될 수 있다.

[0044] 분자 내의 주어진 위치를 기재하기 위해서 사용되는 때의 용어 "중수소이다" 또는 "중수소화된다", 또는 분자 구조의 도식 내의 주어진 위치에서의 원소를 나타내기 위해서 사용되는 때의 "D"는 특정된 위치가 중수소의 자연 발생 분포를 초과한 중수소에 의해서 농축됨을 의미한다. 일부 실시형태에서, 중수소 농축은 특정된 위치에서 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99%(예, 적어도 약 50%)의 중수소이다. 특정의 실시형태에서, 중수소 농축은 특정된 위치에서 적어도 약 90%, 95% 또는 98%의 중수소이다.

[0045] 중수소화 트레프로스티닐 또는 이의 염은 또한, 제한 없이, 탄소의 경우에 ^{13}C 또는 ^{14}C 및 산소의 경우에 ^{17}O 또는 ^{18}O를 포함하는 다른 원소에 대한 덜 우세한 동위원소를 함유할 수 있다.

[0046] VI.<u>트레프로스티닐의 피부/경피 투여</u>

[0047] 본 개시내용은, 유의미한 또는 과도한 피부 자극을 유발시키기 않으면서, 트레프로스티닐 및 이의 염의 적합한 국소 또는 전신 이용성을 제공할 수 있는 트레프로스티닐 및 이의 염의 피부 및 경피 투여를 위한 방법, 조성물, 장치 및 시스템을 기재한다. 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐-함유 조성물, 장치 또는 시스템은 대상체의 피부의 표면에 적용되며, 그곳으로부터 트레프로스티닐 또는 이의 염이 피부를 통해서, 요구되는 경우에, 혈액 순환 내로 확산될 수 있다. 트레프로스티닐 또는 이의 염에 추가로, 피부 또는 경피 약제 조성물, 장치 또는 시스템은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 함유할 수 있고, 임의로 추가의 치료제를 함유할 수 있다.

[0048] 경피 투여의 이점은 위장관(GI 관 내의 효소 및 산 및 이를 통한 흡수를 포함함) 및 간 1차-통과 대사(hepatic first-pass metabolism)의 우회; 짧은 반감기를 갖는 치료제의 전달, 작은 치료 지수 및/또는 낮은 경구 생체이용률; 치료제의 조절, 연속 및 지연 방출; 치료제의 더욱 일정한 혈장 수준 또는 전달 프로필; 치료제의 낮은 투여량 및 덜 빈번한 투여; 전신 부작용(예, 일시적인 과투여량 또는 너무 높은 최대 혈장 약물 농도에 의해서 유발된 부작용)의 감소; 침습성이 최소이거나 없음; 자기-투여의 용이성; 및 증가된 환자의 수용을 포함할 수 있다.

[0049] 피부는 피부 내로의 외인성 작용제의 흐름에 대한 강한 장벽을 제공한다. 구조적으로, 피부는 두 가지의 주요 부분을 포함한다: 1) 비교적 얇은 외부 층(표피), 및 2) 더 두꺼운 내부 영역(진피). 표피의 최외각 층(각질층)은 케라틴으로 충전된 납작한 죽은 세포를 함유한다. 각질층의 납작한 죽은 세포들 사이의 영역은 층상을 형성하는 지질로 충전된다. 피부의 불투성은 각질층, 즉, 그 안에 있는 세포간 다층 지질 이중층에 주로 기인한다. 각질층의 아래에 있는 살아있는 표피는 다른 살아있는 조직과 유사하다. 진피는 피부의 구조적 강도뿐만 아니라 표피를 지지하는 신경 및 혈관 네트워크를 제공한다. 진피의 아래에 있는 피하조직이 또한 피부에 신경과 혈관을 제공한다.

[0050] 피부 투여 및 경피 투여는, 제한 없이, 피부 상의, 피부 내로의, 피부를 통한, 및 피부를 가로지른 투여를 포함한다. 따라서, 피부 투여 및 경피 투여는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 예컨대, 주사기와 주사바늘 또는 제트 인젝터(jet injector)를 사용한 주사에 의한, 피부의 표면에의 적용뿐만 아니라 피부(예, 표피 또는 진피)의 층들 내 또는 그 내로의 피부내 투여 또는 피부의 층들 사이의 투여, 작은 바늘과 결합된 착용 가능한 미세주입 펌프를 사용한 주입, 패치에 결합된 미세침의 삽입, 또는 피내 이식체의 이식을 포함한다. 진피는 표피-피부 이음부(epidermal-dermal junction) 바로 아래의 전신 약물 흡수를 위한 풍부한 모세관 층을 함유한다. 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염, 및 임의로 추가의 치료제의 피부 또는 경피 투여는 치료제(들)를 전신

분포(예, 폐고혈압, 예컨대 PAH를 치료하기 위해서)를 위한 혈액 내로 전달한다.

[0051] 충분한 농도로 피부 내로의 치료제의 전달은 흔히 각질층의 침투 방해를 감소시키기 위한 어떠한 수단을 필요로 한다. 초음파 및 전기 천공(electroporation)과 같은 전기적으로 보조된 기술, 및 열적 절제(thermal ablation), 고주파(radio frequency), 미세박피술(microdermabrasion) 또는 미세침(microneedle)을 통한 각질층의 우회를 포함한, 각질층의 장벽 특성을 감소 또는 극복하기 위한 많은 방법이 개발되었다. 화학적 투과/침투 향상제는 각질층의 지질 이중층을 가역적으로 파괴함으로써 피부 투과성을 효과적으로 그리고 일시적으로 증가시키지만, 살아있는 표피의 세포를 자극할 잠재성이 있다.

[0052] 조성물, 장치 또는 시스템(예, 패치)은 트레프로스티닐 또는 이의 염 및 임의의 추가의 치료제를 경피 전달할 수 있는데, 농도 구배(피부 투과성을 증가시킬 수 있거나/있고 피부에서의 약물 분배/용해성을 증가시켜서 약물 농도 구배를 증가시킬 수 있는 화학적 투과 향상제의 사용과 함께 또는 그것 없이)를 통해서 수동적으로(일부 실시형태에서 카르복실산으로서의 트레프로스티닐의 수동 수송), 또는 능동 메커니즘을 통해서(예, 이온토포레시스 또는 미세침) 경피 전달할 수 있다. 피부 내로의 약물(들)의 흡수 및 그를 통한 확산은 피부 투과성을 증가시키거나/증가시키고 피부 내로의 및 그를 통한 약물 수송을 위한 추가된 구동력을 제공하는 하나 이상의 화학적 또는/및 물리적 향상 방법, 예컨대, 하나 이상의 화학적 투과 향상제(예, 방향족 화합물[예, 1-페닐피페라진]와 임의로 조합된 계면활성제[예, 소듐 라우레쓰 설페이트(sodium laureth sulfate)]), 이온토포레시스, 비-진공 초음파(non-cavitational ultrasound), 진공 초음파, 전기 천공, 열적 절제, 고주파, 미세박피술, 미세침 또는 고압, 또는 이들의 어떠한 조합의 사용에 의해서 촉진될 수 있다.

[0053] 화학적 투과 향상제는 각질층 내의 세포간 다층 지질 이중층을 파괴시킴으로써 피부 투과성을 증가시킬 수 있고, 피부 내의 약물 분배/용해성을 증가시키고 그에 따라서 피부를 통한 약물 확산을 구동하는 약물 농도 구배를 증가시킴으로써 약물 수송을 위한 추가된 구동력을 제공할 수 있다. 이온토포레시스는 전형적으로는 연속적인 저전압 전류를 인가하고 각질층 및 피부를 가로지른 약물 수송을 위한 전기적 구동력을 주로 제공한다. 하전된 분자는 전기영동을 통해서 이동되는 반면에, 약하게 하전된 및 비하전된 분자는 각질층 내의 고정된 음이온(예, 케라틴) 대신 이동성 양이온(예, Na^+)의 선호된 이동에 의한 물의 대류 흐름, 즉, 전기-삼투(electro-osmosis)로 일컬어지는 과정에 의해서 이동될 수 있다. 낮은 전류의 사용은 유의미한 피부 자극을 유발시키지 않는다. 수동적 경피 기술에 비해서, 이온 영동적 기술은 피부 내로의 더 신속한 약물 방출, 더 우수한 약물 전달 속도 및 전달량, 및 피부를 통한 하전된 분자 또는 거대분자를 확산시키는 더 큰 능력을 제공할 수 있다. 초음파는 인간이 듯기에 너무 높은 주파수에서 진동하는 압력파이다. 열을 발생시키지만 버블을 생성시키지 않는 비-진공 초음파는 각질층 지질 구조를 파괴시킴으로써 피부 투과성을 증가시킨다. 진공 초음파는 열과 피부 표면에서 진동하고 붕괴되는 버블을 생성시켜서, 각질층 지질 구조의 파괴를 생성시키고, 이는 더 깊은 조직을 손상시키지 않으면서 최대 여러 시간 동안 피부 투과성을 증가시킨다. 평균, 예를 들어, 약 15초 동안 피부에 적용된 저주파(kHz, 예컨대, 약 55 kHz) 초음파는 진공 버블(cavitational bubble)의 형성 및 진동 및 더 큰 경피 약물 흐름을 생성시킨다.

[0054] 전기 천공은 각질층 내의 지질 이중층 구조를 파괴하고 그에 따라서 주로 피부 투과성을 향상시키는 짧은(마이크로초 내지 밀리초), 고전압(예, 약 100 V) 전기 펄스를 사용한다. 길게 유지되는 전기천공기공(electropore)을 통해서 약물 확산이 최대 여러 시간 동안 지속될 수 있다. 열적 절제는, 예를 들어, 레이저를 사용하여, 표피 또는 더 깊은 조직을 손상시키지 않으면서, 피부 표면을 마이크로초 내지 밀리초 동안 수백도로 가열함으로써 각질층 내의 마이크론-규모 천공의 형성을 통해서 피부 투과성을 증가시킨다. 각질층 내에 생성된 기공은 피부의 표면에 적용된 약물을 각질층 확산 장벽을 우회하고 피부의 혈관 형성된 더 깊은 층에 접근하게 한다. 고주파-기반 투과는, 예를 들어, 약 1초 동안 피부를 고주파 교류에 노출시키고, 이는 피부에 열-유도된 마이크로채널을 형성시킨다. 약물 전달 속도는 마이크로채널의 수 및 깊이에 의해서 조절된다. 미세박피술은, 예를 들어, 미세결정을 피부 표면 상으로 블로잉시킴으로써 각질층 장벽의 제거를 통해서 피부 투과성을 향상시킨다. 미세침(길이, 예를 들어, 약 50-110 마이크론, 예컨대, 약 100 마이크론의 매우 짧은 바늘)의 삽입은 각질층을 투과하고, 마이크론-규모 채널을 피부내로 생성시킴으로써 피부 투과성을 향상시킨다. 미세침은 약물에 의한 솔리드 미세침의 코팅, 생체흡수성 폴리머 미세침 내의 약물의 캡슐화, 또는 중공 미세침을 통한 약물의 대류 흐름을 통해서 약물을 피부 내로 능동적으로 유도할 수 있다. 대안적으로, 피부가 미세침에 의해서 피어싱되어 피부 내로 마이크로채널을 형성시킨 후에, 무바늘 패치가 피어싱된 피부에 적용되어 마이크로채널을 통해서 약물을 피부 내로 전달할 수 있다. 제트(jet) 주사는 주사 액체의 고압의 좁은 제트를 사용하여 표피를 투과시키고, 그에 의해서, 피부 내에 마이크론-규모 구멍을 생성시킨다. 제트 주입기는 압축된 공기 또는 가스(예, 헬륨)을 노즐을 통해서 강제시키고, 피부 투과를 위한 고속으로 제트 흐름에 동반된 약물 입자를 발사한다. 약물 저장소

또는 데포(depot)를 함유하는 장치(예, 패치 또는 제트 주입기)는, 장치에 적용된 고압, 또는 장치에 의해서 생성된 고압이 약물이 (임의로 작은 바늘 또는 미세침을 통해서) 장치 밖으로 각질층을 통해서 유도되게 하도록 설계될 수 있다. 보통의 압력(예, 약 25 kPa)의 적용이 또한 약물의 피부 투과에 충분할 수 있다.

[0055] 화학적 또는/및 물리적 향상 기술들의 조합은 흔히 개별적인 기술 단독보다 경피 약물 수송을 증가시키는데 있어서 더욱 효과적이고, 상승작용 방식(synergistic manner)으로 그렇게 할 수 있다. 화학적 또는/및 물리적 향상제의 조합이 또한 각각의 향상제의 요구되는 "투여량"을 감소시킬 수 있다. 그러한 향상 기술의 조합은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 화학적 투과 향상제(들) (CPE(들), 예컨대, 리모넨(limonene), 올레산, 아존(Azone), 에탄올 또는 디메틸 설폭사이드, 또는 이들의 어떠한 조합물)과 이온토포레시스; CPE(들)(예, 리놀레산, 이소프로필 미리스테이트, 계면활성제[예, 소듐 라우릴 설페이트] 또는 폴리에틸렌 글리콜, 또는 이들의 어떠한 조합물)와 초음파; CPE(들)(예, 폴리사카라이드[예, 덱스트란 도는 헤파린], 우레아 또는 소듐 티오설페이트, 또는 이들의 어떠한 조합물)와 전기 천공; 이온토포레시스와 초음파; 이온토포레시스와 전기 천공; 및 초음파와 전기 천공을 포함할 수 있다.

[0056] 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염, 및 임의의 추가의 치료제는 약물 수송을 위한 추가의 구동력을 제공하는 향상 기술과 조합으로 피부 투과성을 증가시키는 향상 기술의 사용을 통해서 투여된다. 일부 실시형태에서, 약물 수송을 위한 구동력을 주로 제공하는 이온토포레시스는 피부 투과성을 증가시키는 하나 이상의 화학적 또는/및 물리적 향상 기술과 조합되어 사용된다. 그러한 조합의 예는, 제한 없이, 이온토포레시스-화학적 투과 향상제, 이온토포레시스-초음파, 이온토포레시스-전기 천공, 이온토포레시스-열적 절제, 이온토포레시스-고주파, 이온토포레시스-미세박피술, 이온토포레시스-미세침, 및 이온토포레시스-고압을 포함한다.

[0057] 화학적 또는/및 물리적 향상 방법(예, 화학적 투과 향상제, 이온토포레시스, 진공 초음파 및 미세침)은, 예컨대, 패치로서, 경피 약물-전달 장치 또는 시스템 내로 또는 그와 통합될 수 있다. 예를 들어, 초음파는 휴대용 장치, 또는 저주파, 초음파 치료적 패치내로 통합될 수 있는 심벌 변환기(cymbal transducer)를 사용하여 적용될 수 있다(참조예, 미국특허 제9,327,105호). 약물 전달의 속도는, 예를 들어, 패치의 반투성 막 또는 폴리머 매트릭스에 의해서; 요망되는 전도도 수준이 달성되는 때에 초음파 처리 과정을 중단하는 실시간 피부 임피던스 피드백(real-time skin impedance feedback)에 의해서; 또는 마이크로프로세서에 의해서 또는 환자에 의해서 조절될 수 있고 연속적인 또는 간헐적인 약물 전달을 허용하는 전류의 함수로서 이온토포레시스에 의해서 조절될 수 있다. 또 다른 예로서, 전자적으로 조절되는 마이크로펌프가 약물 전달의 시점, 빈도 및 길이를 조절하기 위해서 고체 또는 중공 미세침을 함유하는 패치 내로 또는 그와 통합될 수 있다. 추가의 예로서, 이온 영동적 패치는 약물 작용의 더 신속한 개시를 허용하는 온-디맨드(on-demand) 약물 전달을 가능하게 하는 배터리를 함유할 수 있다.

[0058] 물리적 향상 방법은, 예를 들어, 약물 저장소를 함유하는 일회용 구성요소와 인터페이스되는 휴대용 전기 동력 전달 장치를 사용하여 적용될 수 있다. 예를 들어, 열적 절제 시스템은 재사용 가능한 휴대용 어플리케이터(applicator) 및 일회용 약물-함유 패치를 포함할 수 있다.

[0059] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 화학적 투과 향상제의 사용과 함께 또는 그러한 사용 없이, 트레프로스티닐의 수동적 경피 투여는 유리 카르복실산으로서의 트레프로스티닐를 전달한다. 다른 실시형태에서, 트레프로스티닐의 염 형태(예, 알칼리 금속 염, 예컨대, 트레프로스티닐 소듐 또는 아민 염, 예컨대, 트레프로스티닐 디에탄올아민)가 이온토포레시스의 보조 하에 경피 전달된다.

[0060] 적어도 약 1 주일, 2 주일, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 6 개월, 1 년 또는 그 초과의 기간에 걸친 지연된 또는 지속된 방출을 위해서, 트레프로스티닐 또는 이의 염은 다양한 장치, 예컨대, 피부내 또는 경피 이식체 또는 연장된-방출 경피 또는 미세침 패치를 통해서 전달될 수 있다.

[0061] 약제학적으로 허용되는 부형제 및 담체는 약제학적으로 허용되는 물질, 재료 및 비히클을 포함한다. 부형제의 비-제한 예는 액체 및 고체 충전제, 희석제, 결합제, 윤활제, 활택제, 계면활성제, 분산제, 붕해제, 유화제, 습윤화제, 현탁제, 증량제(증량제), 용매, 등장화제, 완충제, pH 조절제, 흡수-지연제(absorption-delaying agent), 안정화제, 보존제, 항산화제, 항생제, 항균제, 항진균제, 애주번트(adjuvant), 캡슐화 재료 및 코팅 재료를 포함한다. 약제학적 제형에서의 그러한 부형제의 사용은 본 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 통상의 비히클 및 담체는, 제한 없이, 오일(예, 식물성 오일, 예컨대, 참기름), 수성 용매(예, 식염수, 인산염-완충된 식염수[PBS] 및 등장성 용액[예, 링거액(Ringer's solution]), 및 용매(예, 디메틸 설폭사이드[DMSO] 및 알코올[예, 에탄올, 글리세롤 및 프로필렌글리콜])을 포함한다. 어떠한 통상의 부형제 또는 담체가 활성 성분과 상용 가능하지 않은 경우를 제외하고는, 개시내용은 트레프로스티닐 또는 이의 염을 함유하는 제형 내의 통상의

부형제 및 담체의 사용을 포함한다. 참조예[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (Philadelphia, Pennsylvania [2005]); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Ed., Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association (2005); Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Ed., Ash and Ash, Eds., Gower Publishing Co. (2007); and Pharmaceutical Pre-formulation and Formulation, Gibson, Ed., CRC Press LLC (Boca Raton, Florida [2004])].

[0062] 개시내용은 트레프로스티닐-함유 조성물, 장치 또는 시스템 또는 이의 다수를 포함하는 키트로서, 조성물, 장치 또는 시스템의 필요한 구성요소의 모두가 완전한 유닛으로서 제공될 수 있거나(예, 경피 패치), 조립을 위해서 별도로 제공될 수 있는 키트를 포함한다. 경피 패치 또는 이의 다수는 어떠한 적합한 용기, 예컨대, 파우치(예, 재밀봉 가능한 파우치)에 저장될 수 있다. 키트는 추가로, 요망되는 경우에, 물리적인 향상 기술의 적용에 요구되는 어떠한 기구(들) 또는 장치(들)를 포함할 수 있거나, 그러한 기구(들) 또는 장치(들)는 트레프로스티닐-함유 조성물, 장치 또는 시스템의 일부일 수 있다(예, 이온 영동적 패치 또는 초음파 치료적 패치). 키트는 트레프로스티닐-함유 조성물, 장치 또는 시스템 및 어떠한 다른 기구(들) 또는 장치(들)를 저장하고, 제조하고(필요한 경우), 적용하거나 사용하기 위한 설명서를 함유할 수 있다. 트레프로스티닐-함유 조성물, 장치 또는 시스템 및 어떠한 다른 기구(들) 또는 장치(들)를 적용하거나 사용하기 위한 설명서는 특정의 의학적 병태, 예컨대, 폐고혈압 또는 더욱 특히 PAH의 치료를 위해서 조절될 수 있다.

[0063] A.<u>피부/경피 조성물</u>

[0064] 피부에 적용하기 위한 국소 제형은 상부 피부층의 병태를 치료하기 위해서, 또는 피부 아래의 국소 조직(예를 들어, 허혈성 궤양, 예컨대, 수지/족지 궤양을 치료하기에 유용할 수 있다)에 또는 전신 분포를 위한 혈액 내로 치료제(예, 트레프로스티닐 또는 이의 염)의 경피 투여에 유용할 수 있다. 일반적으로 및 본원의 어느 곳에 기재된 피부/경피 조성물에 대한 개시내용에 추가로, 피부에의 적용에 적합한 국소 조성물은, 제한 없이, 오일, 액체 또는 반-액체 제제, 예컨대, 스프레이, 젤, 젤리, 도찰제(liniment), 로션, 및 수중유 또는 유중수 에멀션, 예컨대, 크림, 폼(foam), 연고 및 페이스트를 포함한다. 증발 또는 흡수 시의 피부에의 스프레이, 젤 또는 다른 국소 제형의 적용은 수 시간에 걸친 살아있는 피부(피부의 중간 층) 내로의 약물의 연장된 방출을 위한 약물 저장소로서 작용할 수 있는 각질층(피부의 최외각 층) 내로 낮은 분자량의 친지성 약물을 유도할 수 있다. 국소 조성물은 또한 치료제로 함침되고, 예를 들어, 젤, 폼, 페이스트, 하이드로겔, 하이드로콜로이드, 수세포성 물질(hydrocellular material) 또는 하이드로파이퍼(hydrofiber), 또는 이들의 어떠한 조합물로 구성되는 드레싱으로서 구성될 수 있다.

[0065] 일부 실시형태에서, 국소 조성물은 담체에 용해되거나, 현탁되거나, 분산되거나 혼입된 트레프로스티닐 또는 이의 염 및 임의의 추가의 치료제를 포함한다. 담체는, 예를 들어, 용액, 현탁액, 에멀션, 연고, 젤 베이스, 패치의 액체 또는 젤 조성물, 또는 패치의 폴리머 매트릭스의 형태로 존재할 수 있으며, 예를 들어, 페트로라툼(petrolatum), 라놀린, 왁스(예, 밀랍), 무기 오일, 장쇄 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리프로필렌 글리콜, 희석제(예, 물 또는/및 알코올[예, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜]), 젤, 폴리머 물질, 유화제, 증량제, 안정화제 또는 보존제, 또는 이들의 어떠한 조합물을 함유할 수 있다. 특정의 실시형태에서, 담체는 약 0.1-15% w/w, 0.1-10% w/w, 0.5-5% w/w 또는 0.5-2% w/w의 농도로 약물을 포함한다.

[0066] 일부 실시형태에서, 국소 조성물은 피부 내로 또는/및 피부를 가로질러 전신 순환 내로 트레프로스티닐 또는 이의 염(예, 유리 카르복실산으로서의 트레프로스티닐의 수동 수송), 및 임의의 추가의 치료제의 수송을 촉진시키는 화학적 침투/투과 향상제(CPE)를 포함한다. CPE의 비-제한 예는 탄화수소(예, 알칸 및 알켄[예, 스쿠알렌]); 테르펜 및 테르페노이드(예, D-리모넨, 카르본(carvone), 유칼립톨(eucalyptol), 메톨(menthol), 멘톤(menthone) 및 네롤리돌(nerolidol)); 에센셜/휘발성 오일(예, 아니스 오일, 캐러웨이(caraway) 오일, 카르다몸(cardamom) 오일, 케노포디움(chenopodium) 오일, 유칼립투스(eucalyptus) 오일 및 레몬 오일); 에테르 및 지방 에테르(예, 2-n-노닐-1,3-디옥솔란); 페놀(예, 유게놀(eugenol)); 알코올 및 지방 알코올(예, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, 펜타놀, 라우릴 알코올, 올레일 알코올, 벤질 알코올, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 글리세롤); 벤조산(예, 살리실산 및 아세틸살리실산); 지방산(예, 발레르산, 라우르산, 올레산 및 리놀레산); 에스테르, 지방 알코올 에스테르 및 지방산 에스테르(예, 에틸 아세테이트, 메틸 라우레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 메틸 올리에이트, 에틸 올리에이트, 프로필렌 글리콜 모노-올리에이트, 글리세롤 모노-올리에이트, 트리아세틴 및 폴리데카락톤); 하이드록실-함유 에스테르, 지방 알코올 에스테르 및 지방산 에스테르(예, 라우릴 락테이트, 글리세릴/글리세롤 모노라우레이트, 글리세롤 모노올리에이트[모노-올레인], 소르비탄 올리에이트 및 옥틸 살리실레이트); 아민(예, 디에탄올아민 및 트리에

탄올아민); 아미드, 지방 아민 아미드 및 지방산 아미드(예, 우레아, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디에틸아세트아미드, 디에틸톨루아미드, N-라우로일 사르코신, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온[라우로카프람(laurocapram) 또는 아존®(Azone®)], 아존-관련된 화합물, 및 피롤리돈 화합물[예, 2-피롤리돈 및 N-메틸-2-피롤리돈]); 이온성 및 비-이온성 계면활성제(예, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 소듐 라우레이트, 소듐 라우레쓰 설페이트 [소듐 라우릴 에테르 설페이트], 소듐 콜레이트, 소르비탄 모노라우레이트, Brij® 계면활성제, Pluronic® 계면활성제, 및 Tween® 계면활성제); 인지질(예, 레시틴); 설폭사이드(예, 디메틸 설폭사이드); 진세노사이드 및 본원의 어느 곳에서 기재된 것들을 포함한다. 미국공보 제2007/0269379호는 CPE의 광범위한 목록을 제공한다.

[0067] 특정의 실시형태에서, CPE는 계면활성제를 포함한다. 일부 실시형태에서, CPE는 둘 이상의 계면활성제, 예컨대, 비-이온성 계면활성제(예, 소르비탄 모노라우레이트 또는 N-라우로일 사르코신) 및 이온성 계면활성제(예, 음이온성 계면활성제, 예컨대, 소듐 라우로일 사르코시네이트)를 포함한다. 추가의 실시형태에서, CPE는 계면활성제(예, 음이온성 계면활성제, 예컨대, 소듐 라우레쓰 설페이트[소듐 라우릴 에테르 설페이트]) 및 방향족 화합물(예, 1-페닐피페라진)을 포함한다. CPE의 그러한 조합은 낮은 피부 자극 잠재성으로 피부를 통한 약물(들)의 투과를 크게 향상시킬 수 있다. 추가의 실시형태에서, CPE는 유기 설폭사이드와 지방산, 지방산 에스테르 및 아존-관련된 화합물로부터 선택된 화합물을 포함한다.

[0068] 열이 또한 피부 침투를 향상시킬 수 있다. 열은, 예를 들어, 열, 전도성 열 또는 대류성 열을 방사하는 형태로 있을 수 있다. 열을 방사하는 것은, 예를 들어, 적외선 램프에 의해서 제공될 수 있다.

[0069] 국소 조성물은 경피 전달 장치 또는 시스템(예, 패치)의 일부이거나, 그를 포함하거나, 그것 내로 또는 그와 통합될 수 있다. 더욱이, 국소 조성물은 본원에 기재된 물리적 향상 기술의 거떠한 것(예, 이온토포레시스)과 조합으로 적용될 수 있다.

[0070] 피부/경피 조성물의 추가의 예가 이하 예시 목적으로 기재된다.

[0071] 1. <u>투과 향상제를 포함하는 조성물</u>

[0072] 일부 실시형태에서, 국소 조성물은 트레프로스티닐 또는 이의 염 및 투과 향상제를 포함한다. 조성물은 임의로 추가의 치료제를 함유한다.

[0073] 투과 향상제는 치료제(들)로의 피부의 투과성을 증가시킨다. 특정의 실시형태에서, 투과 향상제는 N-라우로일 사르코신, 소듐 옥틸 설페이트, 메틸 라우레이트, 이소프로필 미리스테이트, 올레산, 글리세릴 올리에이트 또는 소듐 라우릴 설포아세테이트, 또는 이들의 어떠한 조합물을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 조성물은 약 1-20%, 1-15%, 1-10% 또는 1-5%의 양으로 투과 향상제를 중량/부피(w/v) 기준으로 함유한다. 피부를 투과시키는 치료제(들)의 능력을 추가로 향상시키기 위해서, 조성물은 또한 계면활성제, 아존® 또는 아존-유사 화합물, 알코올, 지방산, 지방 에스테르, 또는 지방족 티올, 또는 이들의 어떠한 조합물을 함유할 수 있다.

[0074] 조성물은 추가로 하나 이상의 추가의 부형제를 함유할 수 있다. 적합한 부형제는, 제한 없이, 가용화제(예, C_2-C_8 알코올), 보습제 또는 습윤제(예, 글리세롤[글리세린], 프로필렌 글리콜, 아미노산 및 이의 유도체, 폴리아미노산 및 이의 유도체, 및 피롤리돈 카르복실산 및 이의 염 및 유도체), 계면활성제(예, 소듐 라우레쓰 설페이트 및 소르비탄 모노라우레이트), 유화제(예, 세틸 알코올 및 스테아릴 알코올), 증량제(예, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올 및 아크릴 폴리머), 및 제형 베이스 또는 담체(예, 연고 베이스로서의 폴리에틸렌 글리콜)를 포함한다. 비-제한 예로서, 조성물의 베이스 또는 담체는 에탄올, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜(예, PEG 300), 및 임의의 수성 액체(예, 등장성 인산염-완충된 식염수)를 함유할 수 있다.

[0075] 국소 조성물은 어떠한 적합한 투여형, 예컨대, 에멀션, 크림, 로션, 젤, 연고, 페이스트, 젤리, 폼 또는 스프레이를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 피부에 적용되어 약 10-800 cm^2, 10-400 cm^2 또는 10-200 cm^2의 표면적을 덮는다. 조성물은 치료제(들)를 피부 또는 하부 조직에 전달할 수 있다. 조성물은 또한, 예를 들어, 경피 패치 또는 미세침 패치로서, 전신 순환에의 치료제(들)의 경피 투여를 위해서 제형화될 수 있다.

[0076] <u>2. 투과 향상제 및 휘발성 액체를 포함하는 조성물</u>

[0077] 추가의 실시형태에서, 국소 조성물은 트레프로스티닐 또는 이의 염, 투과 향상제 및 휘발성 액체를 포함한다.

조성물은 임의로 추가의 치료제를 함유할 수 있다.

[0078] 투과 향상제는 치료제(들)에 대한 피부의 투과성을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 투과 향상제는 C_8-C_{18} 알킬 아미노벤조에이트(예, C_8-C_{18} 알킬 p-아미노벤조에이트), C_8-C_{18} 알킬 디메틸아미노벤조에이트(예, C_8-C_{18} 알킬 p-디메틸아미노벤조에이트), C_8-C_{18} 알킬 신나메이트, C_8-C_{18} 알킬 메톡시신나메이트(예, C_8-C_{18} 알킬 p-메톡시신나메이트), 및 C_8-C_{18} 알킬 살리실레이트로부터 선택된다. 특정의 실시형태에서, 투과 향상제는 옥틸 살리실레이트, 옥틸 p-디메틸아미노벤조에이트 또는 옥틸 p-메톡시신나메이트, 또는 이들의 어떠한 조합물을 포함한다.

[0079] 휘발성 액체는 어떠한 휘발성, 피부-관용 용매일 수 있다. 특정의 실시형태에서, 휘발성 액체는 C_2-C_5 알코올 또는 이의 수용액, 예컨대, 에탄올 또는 이소프로판올 또는 이의 수용액이다. 에어로졸 추진제(예, 디메틸에테르)는 휘발성 액체로서 고려될 수 있다. 일부 실시형태에서, 휘발성 액체는 조성물의 담체 또는 비히클로서 작용할 수 있다.

[0080] 조성물은 임의로 증량제를 함유할 수 있다. 증량제의 비-제한 예는 셀룰로오스 증량제(예, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스), 포비돈, 폴리아크릴산/폴리아크릴레이트(예, Carbopol® 폴리머), Sepigel®(폴리아크릴아미드/이소파라핀/라우레쓰-7), 및 폴리메틸 비닐 에테르/말레산 무수물 코폴리머의 Gantrez® 계열(예, PMV/MA 코폴리머 Gantrez® A-425의 부틸 에스테르)을 포함한다.

[0081] 일부 실시형태에서, 조성물은 중량 기준으로 약 0.1-5%, 0.5-5% 또는 1-5%의 트레프로스티닐 또는 이의 염, 약 1-20%, 1-15% 또는 1-10%의 투과 향상제, 및 약 40-98%, 45-95%, 50-90% 또는 60-80%의 휘발성 액체를 함유한다. 추가의 실시형태에서, 조성물은 임의로 중량 기준으로 약 1-40%, 1-30%, 1-20% 또는 5-20%의 물 또는/및 약 0.1-15%, 0.5-10% 또는 1-5%의 증량제를 함유한다.

[0082] 예시 목적으로, 특성의 실시형태에서, 국소 스프레이 조성물은 약 0.1-5% w/v의 트레프로스티닐 또는 이의 염, 약 2-10% w/v의 옥틸 살리실레이트 또는 옥틸 p-메톡시신나메이트, 및 담체로서의 약 95% 수성 에탄올을 함유한다. 추가의 실시형태에서, 국소 젤 조성물은 약 0.1-5% w/v의 트레프로스티닐 또는 이의 염, 약 1-10% w/v의 옥틸 살리실레이트 또는 옥틸 p-메톡시신나메이트, 약 0.5-5% w/v의 Carbopol® 폴리아크릴산, 및 담체로서의 약 70% 수성 에탄올, 및 임의의 약 1-10% w/v의 염기성 용액(예, 0.1 N NaOH)을 포함한다. 추가의 실시형태에서, 국소 로션 조성물은 약 0.1-5% w/v의 트레프로스티닐 또는 이의 염, 약 1-10% w/v의 옥틸 살리실레이트 또는 옥틸 p-메톡시신나메이트, 약 1-5% w/v의 에틸 셀룰로오스 또는 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 담체로서의 약 90% 수성 에탄올을 함유한다.

[0083] 조성물은 추가로 다른 부형제, 예컨대, 컴파운딩제(compounding agent)(예, 파라핀 오일, 실리콘 오일, 식물성 오일, 또는 지방 에스테르, 예컨대, 이소프로필 미리스테이트), 희석제, 공-용매(예, 아세톤 또는 글리콜 에테르, 예컨대, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르), 유화제, 계면활성제(예, 에톡실화된 지방 알코올, 글리세롤 모노 스테아레이트 또는 포스페이트 에스테르), 안정화제, 항산화제 또는 보존제(예, 하이드록시벤조에이트 에스테르), 또는 이들의 어떠한 조합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 공-용매 또는/및 계면활성제는 요망되는 농도로 용액 또는 현탁액 중에 치료제(들)를 유지시키기 위해서 사용될 수 있다.

[0084] 국소 조성물은 어떠한 적합한 투여형, 예컨대, 피부를 통한 흡수에 의해서 약물을 투여하는 크림, 로션, 젤, 연고, 무스, 스프레이 또는 에어로졸, 또는 어떠한 경피 장치(예, 패치)를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 국소 조성물은 약 10-800 cm^2, 10-400 cm^2 또는 10-200 cm^2의 표면적을 덮는 피부에 적용된다.

[0085] 3. <u>투과 향상제 및 또 다른 부형제를 포함하는 조성물</u>

[0086] 추가의 실시형태에서, 국소 조성물은 트레프로스티닐 또는 이의 염, 투과 향상제, 및 친지성 용매, 제형 베이스 및 증량제 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 친지성 용매 및 제형 베이스를 함유하거나, 동일한 물질이 친지성 용매와 제형 베이스 둘 모두로서 작용할 수 있다. 추가의 실시형태에서, 조성물은 친지성 용매, 제형 베이스 및 증량제를 함유한다. 조성물은 임의로 추가의 치료제를 포함할 수 있다.

[0087] 투과 향상제는 치료제(들)에 대한 피부의 투과성을 증가시킨다. 투과 향상제의 비-제한 예는 디메틸 설폭사이드(DMSO), 데실메틸설폭사이드, 라우로카프람, 피롤리돈(예, 2-피롤리돈 및 N-메틸-2-피롤리딘), 계면활성제, 알코올(예, 올레일 알코올), 폴리에틸렌 글리콜(예, PEG 400), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 올레산, 및 지방산 에스테르(예, 이소프로필 미리스테이트, 메틸 라우레이트, 글리세롤 모노올리에이트, 및 프로필렌 글리콜

모노올리에이트)를 포함한다.

[0088] 친지성 용매의 비-제한 예는 친지성 알코올(예, 헥실렌 글리콜, 옥틸도데카놀, 올레일 알코올 및 스테아릴 알코올), 폴리에틸렌 글리콜(예, PEG 100, PEG 300, PEG 400 및 PEG 3350), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 폴리소르베이트(예, Tween® 20 내지 80), Labrasol®, 지방산 에스테르(예, 이소프로필 미리스테이트 및 디이소프로필 아디페이트), 디에틸 세바케이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글리콜 라우레이트, 모노- 및 디-글리세라이드(예, Capmul® MCM), 중쇄 트리글리세라이드, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 글리세릴 모노카프릴레이트, 글리세릴 모노-올리에이트, 글리세릴 모노-리놀리에이트, 글리세롤 올리에이트/프로필렌 글리콜, 무기 오일, 및 식물성 오일을 포함한다.

[0089] 친지성 용매는 또한 제형 베이스 또는 담체로 작용할 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(예, PEG 100 내지 PEG 3500, 예컨대, PEG 300, PEG 400 및 PEG 3350)은 친지성 용매 및 제형 베이스로 작용할 수 있다.

[0090] 조성물은 또한 친수성 용매, 예컨대, C_1-C_5 알코올 (예, 에탄올, 이소프로판올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 1,2-펜탄디올) 또는/및 물을 함유할 수 있다.

[0091] 조성물은 증량제를 함유하여 조성물의 점도 또는/및 물리적 안정성을 증가시킬 수 있다. 증량제의 예는, 제한없이, 글리세롤, 스테아릴 알코올, 및 폴리머(예, 폴리디메틸실록산[디메티콘] 및 Carbopol® 폴리머)를 포함한다.

[0092] 일부 실시형태에서, 조성물은 추가로 항산화제를 함유한다. 항산화제의 비-제한 예는 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 토코페롤(예, 비타민 E 및 이의 에스테르), 플라보노이드, 글루타티온, 아스코르브산 및 이의 에스테르, DMSO, 및 킬레이트화제(예, EDTA 및 시트르산)를 포함한다.

[0093] 특정의 실시형태에서, 국소 조성물은 w/w 기준으로 약 0.1-5% 또는 0.5-5%의 트레프로스티닐 또는 이의 염, 약 2-30% 또는 5-20%의 투과 향상제, 제형 베이스로서 또한 작용할 수 있는 약 20-80% 또는 30-70%의 친지성 용매, 약 0.1-10% 또는 1-7.5%의 증량제, 및 약 0.01-2% 또는 0.05-1%의 항산화제를 포함한다. 비-제한 예로서, 국소 조성물은 트레프로스티닐 또는 이의 염, 친지성 용매(들) 및 제형 베이스(들)로서의 PEG 400 또는/및 PEG 3350, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 투과 향상제(들)로서의 올레일 알코올 또는/및 이소프로필 미리스테이트, 증량제로서의 스테아릴 알코올, 및 항산화제로서의 BHT를 함유할 수 있다.

[0094] 국소 조성물은 어떠한 적합한 투여형, 예컨대, 크림, 로션, 젤, 연고, 젤리, 페이스트, 또는 피부를 통한 흡수에 의해서 약물을 투여하는 어떠한 경피 장치(예, 패치)를 가질 수 있다.

[0095] B. <u>경피 약물-전달 장치/시스템</u>

[0096] 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염, 및 임의의 추가의 치료제가 경피 약물-전달 장치 또는 시스템(TDS), 예컨대, 경피 패치, 미세침 패치 또는 이온토포레시스 장치(예, 이온 영동적 패치)에 의해서 투여된다. TDS의 이점은 실질적으로 일정한 속도(실질적으로 영차 역학)로의 치료학적으로 유효한 양의 하나 이상의 약물의 조절된, 연장된 연속적 전달, 혈액 내의 약물(들)의 더욱 균일한 농도, 사용의 용이성 및 증가된 환자 수용(patient compliance)을 포함할 수 있다. TDS는 약물(들)을 수동적으로(화학적 투과 향상제의 사용 또는 그러한 사용 없이) 또는 능동적으로(예를 들어, 이온토포레시스 또는 미세침을 사용하여) 경피 전달할 수 있다. 피부 내로의 약물의 흡수 및 피부를 통한 확산은, 임의로 방향족 화합물[예, 1-페닐피페라진]), 이온토포레시스, 비-진공 초음파, 진공 초음파, 전기 천공, 열적 절제, 고주파, 미세박피술, 미세침 또는 고압, 또는 이들의 어떠한 조합과 함께, 피부 투과성을 증가시키거나/증가시키고 피부 내로 및 피부를 통한 약물 수송을 위한 추가된 구동력을 제공하는 하나 이상의 화학적 또는/및 물리적 향상 방법의 사용에 의해서 촉진될 수 있다. 그러한 향상 방법(예, 화학적 투과 향상제, 이온토포레시스, 진공 초음파 및 미세침)은 패치와 같은 TDS 내로 또는 그와 통합될 수 있다.

[0097] 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염, 및 임의의 추가의 치료제는 경피 패치를 통해서 투여된다. 경피 패치는, 예를 들어, 불투성 후면층/후면필름으로 한쪽이 폐쇄되는 다른 쪽에 피부-접촉 접착층을 갖는 약물 저장소를 함유할 수 있다. 후면층은 외부 환경으로부터 패치 및 이의 내용물을 보호하고 어떠한 적합한 물질(예, 금속성 플라스틱 라미네이트)로 구성될 수 있다. 패치는 저장 동안에 패치를 보호하고 패치 적용 직전에 제거되는 라이너를 가질 수 있다. 치료제는 액체 화학적 투과 향상제(예, 에탄올)의 사용을 가능하게 하는 액체- 또는 젤-기반 저장소에 용해되거나, 현탁되거나, 분산될 수 있다. 젤은, 예를 들어, 적합한 폴리머 물질(예, 하이드록시프로필 셀룰로오스)로 구성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 패치는 불투성 후면층, 액체- 또는

젤-기반 약물 저장소, 속도-제한 또는 속도-조절 확산 장벽으로서 작용할 수 있는 반투성 막, 및 피부-접촉 접착층을 포함한다. 반투성 막은, 예를 들어, 적합한 폴리머 물질(예, 셀룰로오스 니트레이트 또는 아세테이트, 폴리이소부텐, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리비닐 아세테이트 또는 폴리카르보네이트)로 구성될 수 있다. 경피 패치가 이온 영동적 패치인 일부 실시형태에서, 패치는 치료제 및 임의로 소수성 치료제의 용해를 보조할 수 있고 화학적 투과 향상제로서 작용할 수 있는 알코올(예, 에탄올)을 포함하는 임의의 완충된 수용액을 함유한다.

[0098] 대안적으로는, 경피 패치는 고체 또는 반-고체 폴리머 매트릭스에 혼입된 또는 분산된 치료제를 가질 수 있다. 폴리머 매트릭스(예, 에틸렌-비닐 아세테이트)는 폴리머 매트릭스 내의 또는 그로부터 작용제의 용해 및/또는 확산을 조절함으로써 치료제의 방출을 제어할 수 있고, 매트릭스에 혼입되면서 작용제의 안정성을 향상시킬 수 있다. 특정의 실시형태에서, 경피 패치는 불투성 후면층/후면필름, 약물/폴리머 매트릭스, 및 피부-접촉 접착층을 포함한다.

[0099] 다른 실시형태에서, 경피 패치는 매트릭스 패치로서 여겨질 수 있는 접착제-중-약물 패치이다. 일부 실시형태에서, 경피 패치는 폴리머 또는 점성 접착제에 치료제를 혼입시키는 불투성 후면층/후면필름 및 피부-접촉 접착층(단층 접착제-중-약물 패치)을 포함한다. 패치는 체열(약 37℃)이 접착층 내의 물질의 액화, 접착층 내에 매립된 치료제의 용해 및 피부 내로의 치료제의 확산을 유도하도록 설계될 수 있다. 추가의 실시형태에서, 경피 패치는 불투성 후면층/후면필름, 치료제를 함유하는 상부 접착층, 반투성 막, 및 치료제를 함유하는 피부-접촉 접착층(다층 접착제-중-약물 패치)을 포함한다. 피부-접촉 접착층은 치료제의 즉각적 또는 초기 방출을 위해서 설계되는 반면에, 제 2(상부) 접착층은 반투성 막을 통한 치료제의 조절된 방출을 위해서 설계된다.

[0100] 하나 이상의 치료제에 추가로, 경피 패치는 하나 이상의 화학적 투과 향상제(CPE(들), 예컨대, 올레산 또는 이의 에스테르) 및 임의의 다른 성분(들), 예컨대, 안정화제 (예, 항산화제) 및 보존제를 함유할 수 있다. 더욱이, 경피 패치는 패치 제형 내의 약물의 가용화를 보조하거나, 피부내의 약물 용해성을 증가시키거나, 피부를 통한 약물 확산성을 증가시키는 하나 이상의 애주번트, 또는 이들의 어떠한 조합물, 예컨대, 에탄올, 디프로필렌 글리콜, 올레산 또는 이의 에스테르(예, 올레일 올리에이트), 또는 트리아세틴, 또는 이들의 어떠한 조합물을 함유할 수 있다.

[0101] 경피 패치는 열-밀봉성 성분으로 제조될 수 있다. 대안적으로, 경피 패치의 성분은 접착제를 사용하여 서로 부착될 수 있다.

[0102] 각질층을 피어싱하는 매우 짧은 바늘을 함유하는 미세침 장치(예, 패치)가 또한 최소 침습적 방식으로 트레프로스티닐 또는 이의 염, 및 임의의 추가의 치료제를 전달하기 위해서 사용될 수 있다. 미세침은 매우 짧고(예, 길이 약 10-200 마이크론, 예컨대, 약 100 마이크론), 매우 좁다(예, 깊이 약 10-50 마이크론). 미세침의 길이에 따라서, 미세침은 각질층을 통해서 표피 내로, 표피를 가로질러 또는/및 진피 표면층(superficial dermis) 내로 피어싱하도록 설계될 수 있다. 피부 내로의 약물의 신속한 또는 조절된 방출은 약물로 피복된 솔리드 미세침의 삽입(예, 딥 코팅(dip coating)에 의해서), 바늘 매트릭스 내에 약물을 캡슐화하는 피부에 용해될 수 있는 수용성 폴리머로 제조된 솔리드 미세침의 삽입, 또는 피부 내로의 마이크로채널을 형성시킨 다음 약물을 전달하는 경피 패치를 적용하는 솔리드 미세침의 삽입에 의해서 달성될 수 있다. 대안적으로, 중공 미세침은 약물을 주사 또는 주입에 의해서 피부 내로 전달할 수 있다. 그러한 패치는 미세유체공학 기술과 통합될 수 있고, 액체-기반 약물 저장소를 함유할 수 있고, 약물의 투여를 조절하는 칩을 함유할 수 있다.

[0103] 패치를 포함하는 TDS는 예를 들어, 약 1주일 또는 그 초과까지 약물의 조절된 및 지연된 방출을 제공하도록 설계될 수 있다. WO 1993/003696호 및 미국특허 제3,598,122호; 제4,144,317호; 제4,201,211호; 제4,262,003호 및 제4,379,454호는 수 시간 내지 수 일의 범위의 연장된 기간 동안 조절된 양의 약물을 전달할 수 있는 패치를 포함한 다양한 TGS를 기재하고 있다. 그러한 시스템은 트레프로스티닐 또는 이의 염, 및 임의의 추가의 치료제의 경피 전달을 위해서 조정될 수 있다.

[0104] TDS(예, 경피 패치)는 치료되는 의학적 병태의 치료에 적절한 어떠한 위치에서 대상체의 피부 상에 적용될 수 있다. TDS의 적용을 위한 신체 위치의 비-제한 예는 두피, 이마, 목, 가슴, 등(예, 상부 등 및 하부 등), 겨드랑이, 복부, 엉덩이, 음낭, 상박(예, 측면 상박), 팔뚝(예, 배쪽 팔뚝 및 등쪽 팔뚝), 손(예, 손바닥 및 손등), 넓적다리(예, 배쪽, 등쪽 및 측면 넓적다리), 종아리, 발목(예, 측면 발목) 및 발(예, 발등 및 발 측면 및 발바닥 족궁(plantar foot arch))을 포함한다. 경피 약물 전달의 속도는, 일부 각질층의 다양한 두께로 인해서 신체 위치들 사이에서 다양할 수 있다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 폐고혈압(예컨대, PAH)를 치료하기 위한 혈류 내로의 경피 약물 전달의 경우에, TDS(예, 경피 패치)는 대상체의 허리, 가슴, 넓적다리, 엉덩이, 복부, 상박

또는 겨드랑이 상에 적용된다. 피부에의 패치의 더욱 안정한 부착의 경우에, 패치 적용 부위는 바람직하게는 털이 없다. TDS에 의해서 유발될 수 있는 어떠한 부작용(예, 피부 자극)을 방지하거나 감소시키기 위해서, 새로운 또는 신선한 TDS(예, 경피 패치)의 적용 부위는 회전될 수 있거나 신체 상의 적절한 위치(들)에서 새로운 부위일 수 있다.

[0105] 경피 약물-전달 장치 및 시스템의 추가의 예는 이하 예시 목적으로 기재된다.

[0106] <u>1. 투과 향상제를 포함하는 TDS</u>

[0107] 일부 실시형태에서, TDS는 트레프로스티닐 또는 이의 염 및 투과 향상제를 포함한다. TDS는 임의로 추가의 치료제를 함유할 수 있다.

[0108] 투과 향상제는 치료제(들)에 대한 피부의 투과성을 증가시킨다. 투과 향상제는, 예를 들어, C_8-C_{20} 또는 C_{12}-C_{18} 및 C_1-C_6 또는 C_2-C_4 알코올 성분(예, 이소프로판올)의 지방 아실 사슬 길이를 갖는 지방산 에스테르일 수 있다. 특정의 실시형태에서, 투과 향상제는 이소프로필 미리스테이트 또는 이소프로필 팔미테이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 투과 향상제는 TDS(예, 경피 패치) 또는 이의 일부(예, 약물 저장소 또는 피부-접촉 층)의 약 0.1-20 중량%, 0.5-15 중량%, 1-15 중량%, 2-12 중량% 또는 4-10 중량%의 양이다.

[0109] 일부 실시형태에서, TDS(예, 경피 패치)는 피부에 대한 TDS의 접촉을 유지시키는 접착제를 포함한다. 접착제의 비-제한 예는 아크릴릭/아크릴레이트(예, 폴리알킬 아크릴레이트 및 Duro-Tak® 폴리아크릴레이트를 포함한 폴리아크릴레이트), 폴리비닐 아세테이트, 에틸렌-비닐 아세테이트 코폴리머, 폴리실록산, 폴리우레탄, 가소된 폴리에테르 블록 아미드 코폴리머, 천연 및 합성 고무, 가소된 스티렌-부타디엔 고무 블록 코폴리머(예, Duro-Tak® 87-6173), 및 이들의 혼합물를 포함한다.

[0110] TDS는 하나 이상의 추가의 부형제를 포함할 수 있다. 추가의 부형제(들)는, 예를 들어, 희석제, 연화제(emollient), 가소제, 또는 피부에 대한 자극을 감소시키는 작용제, 또는 이들의 어떠한 조합물을 포함할 수 있다.

[0111] 특정의 실시형태에서, 피부에 대한 적용 전의 TDS는 실질적으로 물, 테트라글리콜(글리코푸롤(glycofurol)) 또는/및 친수성 유기 용매(예, C_1-C_5 알코올)이 없다.

[0112] TDS는 파괴되지 않은 온전한 피부를 통해서 치료제(들)를 전신 순환 내로 경피 투여할 수 있다.

[0113] 일부 실시형태에서, TDS는 피부에의 적용을 위한 경피 패치의 형태이다. 특정의 실시형태에서, 패치는 지지층에 적층되거나 달리 부착된 피부-접촉 층을 갖는다. 피부-접촉 층은 피부-접촉 표면이 피부에 적용될 때까지 피부-접촉 표면을 보호하고 그것을 깨끗하게 유지시키기 위해서 사용 전에 제거 가능한 이형 라이너에 의해서 피복될 수 있다. 패치의 지지층은 피부-접촉 층을 위한 지지체로서 및 환경으로의 피부-접촉 층 내의 치료제(들)의 손실을 방지하는 장벽으로서 작용한다. 지지층의 물질은 치료제(들), 투과 향상제 및 접착제와 상용성이고, 패치의 구성요소에 최소로 투과성이다. 지지층은 불투명하여 패치의 구성요소들을 자외선에 대한 노출을 통한 분해로부터 보호할 수 있다. 지지층은 또한 접착층과 결합하고 접착층을 지지할 수 있으며, 또한 패치를 사용하는 대상체의 운동을 수용하도록 충분히 유연할 수 있다. 지지층의 재료는, 예를 들어, 금속 호일, 금속화된 폴리호일, 또는 폴리머(예, 폴리에스테르 [예컨대, 폴리에스테르 테레프탈레이트] 또는 알루미나이즈드(aluminized) 폴리에스테르, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리에틸렌-메틸 메타크릴레이트 블록 코폴리머, 폴리에테르 블록 아미드 코폴리머, 폴리우레탄, 폴리비닐리덴 클로라이드, 나일론, 실리콘 엘라스토머, 고무-기반 폴리이소부틸렌, 스티렌, 또는 스티렌-부타디엔 또는 스티렌-이소프렌 코폴리머)를 함유하는 복합 호일 또는 필름일 수 있다. 이형 라이너는 지지층과 동일한 재료로 제조될 수 있거나, 적절한 이형 표면으로 코팅된 필름일 수 있다.

[0114] <u>2. 저장소-유형 경피 패치</u>

[0115] 추가의 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염, 및 임의의 추가의 치료제는 저장소-유형 경피 패치(reservoir-type transdermal patch: RTP)로부터 전달된다. 일부 실시형태에서, RTP는 불투성 후면층/후면필름, 액체- 또는 젤-기반 약물 저장소, 약물 방출을 조절하는 반투성 및 미세다공성 막, 및 피부-접촉 접착층을 포함한다. RTP은 일반적으로는 패치의 피부-접촉 측을 덮고 사용 직전에 제거되는 보호성 이형 라이너를 가질 수 있다. 약물 저장소는 임의로 하나 이상의 화학적 투과 향상제(CPE)를 함유할 수 있다. 저장소로부터의 약물 방출 속도는, 예를 들어, 폴리머 조성물, 반투성 막의 기공 크기 및 두께 뿐만 아니라, 저장소의

액체- 또는 젤-기반 물질 내의 약물의 용해성에 의해서 조절될 수 있다. 피부-접촉 접착층은 주변부일 수 있고 반투성 막과 겹치지 않거나 그를 덮지 않을 수 있거나, 반투성 막과 겹치거나 그를 덮을 수 있다. 접착층이 반투성 막과 겹치거나 그를 덮으면, 저장소 내의 약물(들)은 저장 동안에 접착층과 평형을 이루어서, 피부에의 패치의 적용시에, 접착층 내의 약물(들)이 피부-결합 부위를 포화시키는 약물(들)의 시동 용량(priming dose)으로서 작용할 수 있게 할 수 있다. 피부로부터 패치의 탈착을 방지하기 위해서, 별도의 보호성 접착층(예, 의료용/수술용 테이프 또는 PatchProtect™ 또는 Tegaderm™ 드레싱)이 전체 패치 위에 그리고 패치의 가장자리를 넘어서 임의로 적용될 수 있다. RTP로부터 전달된 약물의 양은, 예를 들어, 약물 저장소 내의 약물의 양, 막의 투과성, 및 피부에 적용된 패치의 면적에 좌우될 수 있다.

[0116] RTP의 변형은 액체- 또는 젤-기반 약물 저장소를 덮는 반투성 또는 미세다공성 막을 가지지 않지만, 약물 저장소를 덮는 또 다른 유형의 방출-제한(예, 속도-조절) 층 (예, 폴리머 층) 또는 피부-접촉 접착층을 갖는다. 액체-기반 약물 저장소의 내용물의 누출을 방지하기 위해서, 약물 저장소는 점성 액체(예, 에틸렌 글리콜 또는/및 실리콘 유체)로 구성될 수 있거나/있고, 점도-향상제(예, 검 또는 천연 또는 반-합성 셀룰로오스)를 함유할 수 있다.

[0117] 일부 실시형태에서, 약물 저장소는 하나 이상의 약물이 균일하게 분산될 수 있는 폴리머(예, 하이드록시프로필 셀룰로오스)로 구성된 젤을 함유한다. 다른 실시형태에서, 약물 저장소는 하나 이상의 약물이 용해되거나 현탁되는 점성 액체 (예, 에틸렌 글리콜 또는/및 실리콘 유체)를 함유하거나/함유하고, 점도-향상제를 함유한다. 특정의 실시형태에서, 반투성 또는 미세다공성 막은 폴리머(예, 폴리에틸렌)로 구성된다. 미국특허 제9,289,397호는 반투성 막이 구성될 수 있는 폴리머의 목록을 개시하고 있다. 일부 실시형태에서, 불투성 후면층은 금속성 플라스틱 라미네이트 또는 다른 가요성 폴리머(예, 폴리에틸렌)이다. 추가의 실시형태에서, 후면층은 폐쇄성이며, 이는 피부의 외부 층의 수화를 촉진한다. 수화는 피부 내로의 약물(들)의 침투를 향상시킬 수 있다. 특정의 실시형태에서, 후면층은 금속화된 폴리머(예, 폴리에스테르/에틸렌-비닐 아세테이트)로 구성되고, 약물-저장소 젤은 폴리머(예, 하이드록시프로필 셀룰로오스)로 구성되며, CPE(예, 이소프로필 미리스테이트), 약물(들)의 가용화를 보조할 수 있고 CPE로서 또한 작용할 수 있는 알코올(예, 에탄올) 및 하나 이상의 약물을 함유하고, 반투성 막은 폴리머(예, 폴리에틸렌)으로 구성된 미세다공성 막이다.

[0118] 특정의 실시형태에서, RTP는 도 1에 도시된 구조를 갖는다. 도 1의 RTP는 다음 층들을 갖는다:

[0119] (1) 층 1은, 예를 들어, 금속화된 폴리머(예, 폴리에스테르/에틸렌-비닐 아세테이트) 및 빛에 불투성인 임의의 물질(예, 잉크)로 구성된 후면층 또는 필름이고;

[0120] (2) 층 2는, 예를 들어, 폴리머(예, 하이드록시프로필 셀룰로오스)로 구성되고, 하나 이상의 약물 및 임의의 CPE(예, 이소프로필 미리스테이트) 또는/및 CPE로서 또한 작용할 수 있는 알코올(예, 에탄올)을 함유하는 약물-저장소 젤이고;

[0121] (3) 층 3은, 예를 들어, 폴리머 (예, 폴리에틸렌)로 구성된 반투성 미세다공성 막이고;

[0122] (4) 층 4는, 예를 들어, 아크릴릭으로 구성될 수 있는, 주변 피부-접착제 영역이고;

[0123] (5) 층 5는 중앙 젤-기반 약물 저장소(층 2)를 밀봉하고 이형 라이너(층 6)에 부착되고 그와 함께 제거되는 디스크(disc)이고;

[0124] (6) 층 6은, 예를 들어, 실리콘-코팅된 폴리에스테르 필름일 수 있는, 이형 라이너이다.

[0125] 도 1의 RTP가 열-밀봉 가능한 구성요소와 함께 제조될 수 있다. 예를 들어, 젤-기반 약물 저장소는 후면층과 미세다공성 막 사이에 열 밀봉에 의해서 패키징될 수 있다. 약물 저장소 및 주변 피부-접착제 영역을 보호하는 이형 라이너는 RTP의 적용 직전에 벗겨질 수 있다.

[0126] 다른 실시형태에서, RTP는:

[0127] (1) 예를 들어, 착색된 폴리에스테르 및 알루미늄 필름으로 구성된 후면층;

[0128] (2) 하나 이상의 약물 및 예를 들어, 무기 오일, 폴리이소부틸렌 및 콜로이드성 이산화규소를 함유하는 약물 저장소;

[0129] (3) 예를 들어, 폴리프로필렌으로 구성된 속도-조절, 미세다공성 막;

[0130] (4) 하나 이상의 약물 및, 예를 들어, 피부의 더 신속한 약물 포화를 위한 무기 오일, 폴리이소부틸렌 및 콜로

이드성 이산화규소를 임의로 함유하는 피부-접착층; 및

[0131] (5) 피부-접착층을 덮고 있으며 사용 직전에 제거되는, 예를 들어, 폴리에스테르로 구성된 보호성 슬릿-이형 라이너(protective slit-release liner)를 포함한다.

[0132] 일부 실시형태에서, RTP는 휘발성 용매, 및 임의의 비-휘발성 용매 내의 하나 이상의 약물의 용액을 포함한다. 액체-기반 약물 저장소는 하나 이상의 CPE, 예컨대, 휘발성 CPE(예, 에센셜/휘발성 오일, 예컨대, 캐러웨이(caraway) 오일, 카르다몸 오일 및 레몬 오일)를 임의로 함유할 수 있다. 약물(들)의 증발 전달은, 예를 들어, 약 2, 3 또는 4 일 또는 그 초과 기간에 걸쳐서 약물(들)을 방출시키는 피부에(예, 각질층에) 약물 데포를 형성할 수 있다. 약물(들)의 증발 전달을 촉진시키기 위해서, 피부-접촉 접착층은 주변부일 수 있고, 사용되는 경우에의 반투성 막을 덮지 않을 수 있다. RTP가 액체-기반 약물 저장소를 덮는 반투성 막이 아닌 피부-접촉 접착층을 가지면, 약물 저장소는 약물 저장소의 내용물의 누출을 방지하지 위한 비-휘발성 또는 점성 용매를 함유할 수 있다.

[0133] US 9,289,397호는, 이하 더욱 상세히 기재되는 바와 같이, 하나 이상의 패치 유닛으로 나눌 수 있고 대상자가 피부에 적용된 패치 유닛의 수에 따라서 전달된 약물(들)의 양을 조절하게 하는 저장소-유형 경피 패치를 기재하고 있다.

[0134] 3. <u>매트릭스-유형 경피 패치</u>

[0135] 다른 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염, 및 임의의 추가의 치료제는 매트릭스-유형 경피 패치(matrix-type transdermal patch(MTP))로부터 전달된다. 일부 실시형태에서, MTP는 불투성 후면층/후면필름, 하나 이상의 약물을 함유하는 매트릭스, 및 약물 매트릭스와는 별개의(예, 그를 둘러싸고 있는 또는 덮고 있는) 임의의 피부-접촉 접착층을 포함한다. 대안적으로는, 약물 매트릭스는 피부에 부착되도록 설계될 수 있다. 피부로부터의 패치의 탈착을 방지하기 위해서, 별도의 보호성 접착층(예, 의료용/수술용 테이프 또는 또는 PatchProtect™ 또는 Tegaderm™ 드레싱)이 전체 패치 위에 그리고 패치의 가장자리를 넘어서 임의로 적용될 수 있다. RTP는 일반적으로는 패치의 피부-접촉 측을 덮고 있고 사용 직전에 제거되는 보호성 이형 라이너를 갖는다. 일부 실시형태에서, 후면층은 폐쇄성이고, 이는 피부의 외부 층의 수화를 촉진한다. 약물 매트릭스는 임의로 하나 이상의 화학적 투과 향상제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 매트릭스는 하나 이상의 약물이 실질적으로 균일하게 분산되거나 함침되고 약물(들)이 피부 내로 연속적으로 방출될 수 있는 폴리머 매트릭스이다. 폴리머 매트릭스는 약물(들)의 확산을 조절하도록 설계될 수 있다. 접착제-중-약물 패치 또는 다른 유형의 MTP의 폴리머 매트릭스로부터의 약물 전달의 속도는 실질적으로 일정(실질적으로 영차 역학)할 수 있고, 예를 들어, 제형 및 약물/폴리머 매트릭스의 제형 및 두께, 예컨대, 사용된 폴리머(들) 및 이의 양, 약물(들)의 양 및 용해성, 사용된 어떠한 다른 부형제(들) 및 이의 양에 의해서 조절될 수 있다. MTP로부터 전달된 약물의 양은, 예를 들어, 매트릭스내의 약물의 양, 피부에 적용된 패치의 면적에 좌우될 수 있다. MTP, 특히, RTP 상의 접착제-중-약물 패치의 이점은, 예를 들어, 감소된 두께 및 중량, 더 큰 가요성, 피부에의 더 우수한 순응(conformity) 및 접착, 더 큰 환자 편안함 및 더 큰 단순성 및 제조시의 더 낮은 비용을 포함한다.

[0136] 폴리머 매트릭스는 고체 또는 반고체일 수 있고, 친수성 또는/및 소수성/친지성 폴리머(들)로 구성될 수 있다. 폴리머는 선형이거나 가교될 수 있고, 접착성이거나 비-접착성일 수 있다. 폴리머 매트릭스가 구성될 수 있는 폴리머의 예는, 제한 없이, 천연 셀룰로오스 및 셀룰로오스 유도체(예, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 에스테르),검, 젤라틴, 제인(zein), 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴산, 폴리메타크릴레이트, 폴리메타크릴레이트-코-실록산, 폴리아크릴아미드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 에틸렌-비닐 알코올, 에틸렌-비닐옥시에탄올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아미드, 폴리우레아, 천연 및 합성 고무(예, 하이드린 고무, 네오프렌, 니트릴 고무 및 실리콘 고무), 쉘락(shellac), 왁스, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 폴리이소부틸렌, 폴리프로필렌, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 폴리비닐리덴 클로라이드, 폴리에틸렌-코-프로필렌, 폴리에틸렌-코-에틸아크릴레이트, 에틸렌-비닐 아세테이트, 비닐 클로라이드-비닐 아세테이트, 폴리아크릴산 에스테르(예, 폴리메틸아크릴레이트 및 폴리에틸아크릴레이트), 폴리메틸메타크릴레이트, 니트릴-함유 폴리머, 실리콘-기반 폴리머 (예, 폴리디메틸실록산 및 폴리비닐실록산), 및 코폴리머 및 이들의 조합물을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 폴리머 매트릭스는 선형 또는 가교된 아크릴 폴리머(예, 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트 또는 폴리메타크릴레이트), 폴리이소부틸렌, 에틸렌-비닐 아세테이트 또는 실리콘 폴리머(예, 폴리디메틸실록산 또는 폴리비닐실록산), 또는 이들의 어떠한 조합물로 구성된다. 요구되는 경우에, 폴리머(들)의 가교를 촉진시키기 위해서, 폴리머 매트릭스는 임의로 가교제(예, 테트라프로폭시 실란)를 함유할 수 있다. 더욱이, 폴리머 매트릭스는 임의로 가소제를 함유할 수 있다. 비-제한 예로서, 약물 셀의 반고체 현탁액은 아크릴 폴리

머, 실리콘 접착제 및 하나 이상의 약물을 포함하는 폴리머 매트릭스에 형성될 수 있다.

[0137] 일부 실시형태에서, MTP는 패치로부터 하나 이상의 실질적으로 수용성 약물의 조절된- 또는/및 지연된-방출을 제공할 수 있는 물-팽윤성 폴리머 매트릭스를 포함한다. 물-팽윤성 폴리머 매트릭스는, 예를 들어, 하이드로겔일 수 있다. 특정의 실시형태에서, 폴리머 매트릭스는 하나 이상의 폴리사카라이드{예, 천연 또는 합성 검(예, 구아 검 또는 트라가칸트(tragacanth)) 또는 천연 또는 반-합성 셀룰로오스(예, 하잎로멜로스[하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 HPMC] 또는 카르복시메틸 셀룰로오스[CMC])} 또는/및 선형이거나 가교될 수 있는 하나 이상의 친수성 합성 폴리머(예, 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 폴리비닐피롤리돈)를 포함하거나 이들로 구성된다. 약물-부하된 폴리머 매트릭스에 의한 물(예, 피부로부터)의 흡수는 폴리머 매트릭스의 팽화를 발생시키고, 이는 매트릭스로부터의 약물(들)의 확산을 촉진한다. 물 흡수 및 팽화 메커니즘은 폴리머 매트릭스로부터의 약물(들)의 방출을 조절한다. 약물-부하된 폴리머 매트릭스에 의한 피부로부터 물의 흡수를 촉진시키기 위해서, 폴리머 매트릭스가 단층 접착제-중-약물 패치(이하 기재됨) 중의 피부-접촉 접착층일 수 있거나, 패치가 폴리머 매트릭스를 둘러싸고 이를 덮고 있지 않는 피부-접촉 접착층을 가질 수 있다.

[0138] 미국특허 제9,289,397호는 약물-투과성 접착제의 목록을 개시하고 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 약물이 확산되는 접착층, 또는 각각의 접착층은, 접착층이 패치의 제조시에 약물(들)로 부하되든지 그렇지 않든지 간에, 감압 접착제 (PSA)이다. 추가의 실시형태에서, 패치의 각각의 접착층은 PSA이다. PSA가 구성될 수 있는 폴리머의 예는, 제한 없이, 폴리이소부틸렌, 폴리비닐아세테이트, 아크릴 폴리머(예, 시아노아크릴레이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트 및 이의 에스테르[예, 폴리메틸아크릴레이트 및 폴리부틸아크릴레이트]), 하이드로겔(예, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리글루탐산 및 젤라틴), 실리콘 폴리머(예, 폴리디메틸실록산, 실리콘-2675 및 실리콘-2920), 천연 및 합성 고무(예, 부틸 고무), 폴리사카라이드(예, 키토산, 펙틴, 천연 및 합성 검[예, 알긴, 구아검, 카라야 검 및 트라가칸트], 및 천연 및 반-합성 셀룰로오스[예, 전분, CMC 및 HPMC]), 폴리펩티드(예, 피브린), 및 이들의 조합물을 포함한다. 특정의 실시형태에서, PSA는 폴리이소부틸렌, 아크릴 폴리머(예, 폴리아크릴레이트) 또는 실리콘 폴리머(예, 실리콘-2675 또는 실리콘-2920), 또는 이들의 어떠한 조합물로 구성된다. 접착층은 임의로 점착성 부여제(tackifier)(예, 로진 에스테르)를 함유할 수 있다.

[0139] 일부 실시형태에서, MTP는 후면층, 하나 이상의 약물을 함유하는 매트릭스(예, 폴리머 매트릭스), 및 약물 매트릭스와 겹치지 않거나 이를 덮지 않는 주변 피부-접촉 접착층을 포함한다. 다른 실시형태에서, MTP는 후면층, 하나 이상의 약물을 함유하는 매트릭스(예, 폴리머 매트릭스) 및 약물 매트릭스와 겹치거나 이를 덮고 있는 피부-접촉 접착층을 포함한다.

[0140] 특정의 실시형태에서, MTP는 도 2에 도시된 구조를 갖는다. 도 2의 MTP는 다음 층을 갖는다:

[0141] (1) 층 1은 피부에의 패치의 적용 직전에 벗겨지는 패치를 덮고 있는 보호성 이형 라이너이고;

[0142] (2) 층 2는 하나 이상의 약물을 함유하는 접착성 폴리머 매트릭스이고;

[0143] (3) 층 3은 폴리머 매트릭스로부터 층 4의 접착성 필름을 분리하는 층이고;

[0144] (4) 층 4는 오버레이 접착 필름(overlay adhesive film)이고;

[0145] (5) 층 5는 후면층이다.

[0146] 추가의 실시형태에서, MTP는 불투성 후면층 및 폴리머 또는 점성 접착제 중에 하나 이상의 약물을 혼입하고 있는 피부-접촉 접착층을 포함하는 단층 접착제-중-약물(DIA) 패치이다. 단층 DIA 패치는 임의로 주변부의 비-약물-부하된, 피부-접촉 접착층을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 약물-부하된, 피부-접촉 접착층 (및 임의의 주변부의, 비-약물-부하된, 피부-접촉 접착층)의 접착제는 감압 접착제(PSA)이다. 특정의 실시형태에서, PSA는 아크릴 폴리머(예, 폴리아크릴레이트), 폴리알킬렌(예, 폴리이소부틸렌) 또는 실리콘-기반 폴리머(예, 실리콘-2675 또는 실리콘-2920), 또는 이들의 어떠한 조합물로 구성된다.

[0147] 단층 DIA 패치로부터 전달된 약물의 양은 접착층을 통한 약물 확산에 의해서 조절되고, 피부와 접촉되는 패치의 표면적에 직접 비례한다. 피부에의 접착에 추가로, DIA 패치의 접착층은 약물(들)의 전달 속도를 조절하도록 설계될 수 있다. 약물이 접착제에 완전히 용해되면, DIA 패치로부터의 약물 방출의 속도는 접착제 내의 약물 농도에 좌우되며(1차 역학), 약물 방출 속도는 초기 약물 부하의 높은 백분율(예, 약 80%)이 패치에 유지되지 않는 한 착용 시간에 따라서 경사를 이룰 수 있으며, 이때, 패치가 제거되거나 대체된다. 반면에, 접착제에 현탁된

약물의 방출 속도는 착용 시간 전체에 걸쳐서 실질적으로 일정(실질적으로 영차 역학)할 수 있는데, 그 이유는 약물이 DIA 패치로부터 방출되고 피부내로 흡수됨에 따라서 더 현탁된 약물이 접착제에 용해되기 때문이다. 접착제의 폴리머 매트릭스는 또한 약물 방출에 대한 장벽, 예컨대, 사용된 폴리머(들) 및 이의 양 또는 비율, 가교된 폴리머(들)의 사용, 및 폴리머(들)의 점도를 제공하도록 설계될 수 있다.

[0148] 약물이 접착제(예, 실리콘 접착제)에 불용성인 경우에, DIA 패치로부터의 약물의 지속된 전달이 양친매성 용매의 사용을 통해서 달성될 수 있다. 양친매성 용매(예, 알코올, 예컨대, 에탄올 또는/및 1-옥탄올 또는 2-옥탄올) 중의 약물의 용해 및 심지어 접착 매트릭스 내의 약물-부하된 용매의 분산이 매트릭스 내에 에멀션을 형성시킬 수 있고, 최대 약 72 시간 또는 그 초과 동안 DIA 패치로부터의 약물의 지속된 전달을 제공할 수 있다. DIA 패치는 또한 체열(약 37℃)이 접착제 내의 물질의 액화, 접착제에 매립된 약물(들)의 용해, 및 피부내로의 약물(들)의 확산을 유도하도록 설계될 수 있다.

[0149] 단층 DIA 패치의 변형은 속도-조절 접착층을 갖는다. 일부 실시형태에서, 속도-조절 접착층을 갖는 단층 DIA 패치는 불투성 후면층, 폴리머 또는 점성 접착제(예, PSA, 예컨대, 폴리아크릴레이트 또는 폴리이소부틸렌)에 하나 이상의 약물을 혼입하고 있는 접착층, 및 약물-부하된 접착층에 겹쳐져서 또는 그를 덮고 있는 피부-접촉, 속도-조절 접착층을 포함한다. 속도-조절 접착층을 갖는 약물-부하된 접착층은 동일하거나 상이한 폴리머 또는 점성 접착제를 함유할 수 있다. 비-약물-부하된, 피부-접촉, 속도-조절 접착층의 투과성 및 두께는 그것이 패치로부터 약물(들)의 확산/방출을 조절하도록 선택될 수 있다.

[0150] 추가의 실시형태에서, MTP는 복수의 약물-부하된 접착층을 함유하는 다층 DIA 패치이다. 일부 실시형태에서, 다층 DIA 패치는 불투성 후면층 및 하나 이상의 약물로 각각 부하된 2, 3, 4, 5 또는 그 초과의 접착층을 포함하고, 여기에서, 약물(들)의 부하는 DIA 층으로부터 DIA 층으로 점진적으로(예, 증가하는 방식으로) 변화된다. 그러한 패치는 다층 약물-부하된 접착층을 가로질러 확산 경로를 따라서 일정한 부하의 약물 부하를 함유하기 때문에, 패치는 실질적으로 일정한 속도(실질적으로 영차 역학)로 약물(들)을 전달할 수 있다. 그러한 패치는 다층, 약물-구배 DIA 패치로 일컬어질 수 있다. 특정의 실시형태에서, 접착층이 피부에 더 가까울수록 그 접착층에서의 약물 부하가 더 낮다. 다른 실시형태에서, 접착층이 피부에 더 가까울수록 그 접착층에서의 약물 부하가 더 높다. 다층 DIA 패치는 또한 접착층의 각각에 실질적으로 유사한 약물 부하를 가질 수 있다. 약물-부하된 접착층의 두께는 실질적으로 유사하거나 다를 수 있다(예, 점진적으로 또는 증가하는 방식으로). 특정의 실시형태에서, 약물-부하된 접착층의 각각의 두께는 실질적으로 유사하다. 접착층은 동일하거나 상이한 폴리머 또는 점성 접착제를 함유할 수 있다. 특정의 실시형태에서, 접착층은 각각 동일한 접착제를 함유한다. 다층, 약물-구배 DIA 패치의 변형에서, 패치는, 속도-조절 접착층을 갖는 단층 DIA 패치에 대해서 상기 기재된 것과 유사하게, 비-약물-부하된, 피부-접촉, 속도-조절 접착층을 갖는다.

[0151] 또 다른 유형의 다층 DIA 패치는 속도-조절 반투성 막을 함유한다. 일부 실시형태에서, 다층 DIA 패치는 불투성 후면층, 하나 이상의 약물을 함유하는 상부 접착층, 반투성 또는 미세다공성 막, 및 약물(들)을 함유하는 피부-접촉 접착층을 포함한다. 다층 DIA 패치는 임의로 주변부의 비-약물-부하된, 피부-접촉 접착층을 가질 수 있다. 피부-접촉 접착층은 약물(들)의 즉각적 또는 초기 방출을 위해서 설계되는 반면에, 제 2 (상부) 접착층은 반투성 막을 통한 약물(들)의 조절된 방출을 위해서 설계된다. 미국특허 제9,289,397호는 반투성 막이 구성될 수 있는 폴리머의 목록이 개시되어 있다. 상부 접착층 및 피부-접촉 접착층이 동일하거나 상이한 폴리머 또는 점성 접착제를 함유할 수 있다. 특정의 실시형태에서, 상부 접착층 및 피부-접촉 접착층은 동일한 접착제를 함유한다. 이러한 유형의 다층 DIA 패치의 변형은 두 개의 약물-부하된 접착층들 사이에 반투성 막 대신에 다른 유형의 방출-제한(예, 속도-조절) 층, 예컨대, 폴리머 층 또는 접착층을 갖는다. 이러한 유형의 다층 DIA 패치의 또 다른 변형은 두 개의 약물-부하된 접착층들 사이에 반투성 막 또는 다른 방출-제한 층을 가지지 않는다.

[0152] 또 다른 유형의 MTP는 RTP와 MTP의 하이브리드이다. 일부 실시형태에서, 막/매트릭스 하이브리드 MTP는 불투성 후면층, 하나 이상의 약물을 함유하는 폴리머 매트릭스, 약물 방출을 조절하는 반투성 또는 미세다공성 막, 및 반투성 막을 둘러싸거나 덮을 수 있는 피부-접촉 접착층을 포함한다. 폴리머 매트릭스(예, 폴리이소부틸렌)는 접착제이거나 접착제가 아닐 수 있고, 약물(들)의 확산을 역시 조절하도록 설계될 수 있다.

[0153] 추가의 유형의 MTP는 미세저장소 MTP이다. 일부 실시형태에서, 미세저장소 MTP는 불투성 후면층, 복수의 미세한 약물 저장소(약물 미세저장소)를 함유하는 폴리머 매트릭스, 및 약물/폴리머 매트릭스를 둘러싸거나 덮을 수 있는 피부-접촉 접착층을 포함한다. 미세저장소 MTP는 임의로 폴리머 매트릭스로부터의 약물 방출을 조절하는 반투성 또는 미세다공성 막을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 약물 미세저장소는 물-혼화성 약물 가용화제(예, 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하는 수용액에 하나 이상의 약물을 현탁시킴으로써 형성된다. 약물 현탁액은 친지성

폴리머에 (예, 고전단 기계력에 의해서) 균질하게 분산되어 수천개의 미세한 약물 저장소들을 형성시킨다. 분산액은 폴리머 사슬을 동일반응계내에서 즉각적으로 가교시켜 정의 면적 및 두께의 약물 처리된 폴리머 디스크를 형성시킴으로써 신속하게 안정화되고, 이는 접착제 패드 상에 장착될 수 있다. 다른 실시형태에서, 약물 미세저장소는 물-혼화성 약물 가용화제(예, 폴리에틸렌 글리콜)을 함유하는 수용액에 하나 이상의 약물을 현탁시키고 약물(들)을 분산제에 의해서 점성 폴리머(예, 실시콘 엘라스토머)에 분산시킴으로써 형성된다. 약물/폴리머 분산액은 즉각적인 가열 하에 사출성형에 의해서 불투성 후면층(예, 금속성 플라스틱 라미네이트) 상에 수천개의 미세한 약물 저장소를 함유하는 약물 처리된 폴리머 디스크를 동일반응계내 형성시키기 위해서 신속하게 성형된다. 미세저장소 MTP로부터의 약물 방출의 속도는 폴리머 매트릭스 내 및 그를 통한 및 사용되는 경우의 반투성막을 통한 약물(들)의 용해 및 확산에 의해서 조절될 수 있고, 실질적으로는 일정(실질적으로 영차 역학)할 수 있다.

[0154] 추가의 유형의 MTP는 폴리머-코팅된 약물 마이크로입자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 그러한 MTP는 불투성 후면층, 복수의 폴리머-코팅된 약물 미세입자를 함유하는 폴리머 매트릭스, 및 임의로 약물/폴리머 매트릭스를 둘러싸거나 덮을 수 있는 피부-접촉 접착층을 포함한다. 대안적으로, 약물/폴리머 매트릭스는 피부-접촉 접착층일 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 약물은 친수성 폴리머(예, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리메타크릴레이트 또는 천연 또는 반-합성 셀룰로오스)로 코팅되어 예를 들어, 약 1-200 마이크론(예, 약 1-100 마이크론 또는 100-200 마이크론)의 코팅 두께를 갖는 폴리머-코팅된 약물 미세입자를 형성한다. 폴리머-코팅된 약물 미세입자는, 예를 들어, 폴리머 겔화제(예, 젤라틴) 또는/및 물-흡수 폴리머(예, 상기 기재된 물-팽윤성 폴리머)를 포함하거나 그로 구성된 폴리머 매트릭스에 분산된다. 폴리머 매트릭스에 의한 물의 흡수(예, 피부로부터)는 약물 미세입자의 폴리머 코팅의 용해를 촉진시키고, 이의 속도는, 예를 들어, 폴리머 코팅의 수용성 및 두께에 좌우될 수 있다. 폴리머 매트릭스에 의한 물의 흡수 및 폴리머 코팅의 용해는 패치로부터 약물(들)의 조절- 및 지속-방출을 제공한다. 폴리머 매트릭스에 의한 피부로부터 물의 흡수를 촉진시키기 위해서, 폴리머 매트릭스는 단층 DIA 패치 내의 피부-접촉 접착층일 수 있거나, 패치가 폴리머 매트릭스를 둘러싸고 이를 덮지 않는 피부-접촉 접착층을 가질 수 있다.

[0155] MTP로부터 전달된 약물의 양은 패치에 부하된 약물의 양 및 피부에 적용된 패치의 면적에 좌우될 수 있다. 따라서, 상이한 약물 투여량이 동일한 유형의 MTP의 복수의 패치로부터 전달될 수 있고, 이러한 패치는, 예를 들어, 약물이 전달되는 상이한 피부-접촉 표면적 및/또는 패치에 부하된 상이한 양의 약물을 갖는다. 대안적으로, MTP는 더 작은 조각으로 절단(예, 가위에 의해서)되어서 절단된 패치가 더 적은 양의 약물을 전달하도록 할 수 있다. MTP는 경계들과 함께 제조되어 패치가 더 적은 투여량 또는 특정의 투여량의 약물을 전달하는 둘 이상의 더 작은 조각으로 손으로 용이하게 그리고 실질적으로 찢어지거나 가위에 의해서 절단될 수 있도록 할 수 있다. 유사하게는, MTP의 스트립 또는 롤이 손으로 용이하게 찢어지거나 가위로 절단될 수 있는 상이한 약물 투여량을 위한 경계된 영역과 함께 제조되어 환자가 특정의 투여량의 약물의 전달을 위한 피부에 적용되도록 패치의 크기를 선택할 수 있게 할 수 있다. 더 적은 투여량 또는 선택된 투여량의 약물의 전달을 위한 더 작은 조각으로 절단될 수 있는 MTP의 유형은, 제한 없이, 비-약물-부하된, 피부-접촉, 속도-조절 접착층이 없거나 있는 단층 DIA 패치 및 약물-부하된 폴리머 매트릭스와 약물-부하된 폴리머 매트릭스를 덮고 있는 피부-접촉 접착층을 포함하는 패치를 포함한다.

[0156] 미국특허 제9,289,397호는 약물 투여량의 적정/조절을 가능하게 하는 경피 패치를 기재하고 있다. 모 패치(parent/mother patch)는 패치 단위들의 하나 이상의 경계부를 따라서 서로 연결되는 복수의 패치 단위들을 포함한다. 각각의 패치 단위는 경계부(예, 모든 측면상에서 또는 모든 에지를 따라서)에 의해서 둘러싸이고, 하나 이상의 경계부를 따라서 하나 이상의 분리 라인(예, 천공 라인 또는 후면층의 약한 라인)에 의해서 한정되고, 불투성 후면층 및 약물 층을 포함한다. 각각의 패치의 경계부는 임의로 피부-접촉 접착층을 가질 수 있다. 분리 라인은, 예를 들어, 서로 평행하거나/평행하고 수직일 수 있고, 일정한 간격으로 떨어져 있을 수 있다. 모 패치, 또는 복수의 패치는, 예컨대, 하나 이상의 분리 라인을 따라서 손으로 찢거나 가위로 절단함으로써, 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과의 별도의 패치 단위로 분할 가능하다. 대상체에 전달되는 약물(들)의 양은 피부에 적용된 패치 단위의 수에 비례하고, 그에 따라서, 치료 의사의 지시하게 대상체에 의해서 적정가능/조절가능하다. 예를 들어, 각각의 패치 단위가 특정의 기간에 걸쳐서 일일 0.5 mg의 약물을 전달하도록 설계되면, 피부에의 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 패치 단위의 적용은 각각 그 기간에 걸쳐서 일일 약 0.5, 1, 1.5, 2 또는 2.5 mg의 약물을 전달할 것이다. 모 패치는, 예를 들어, 1, 2 또는 그 초과의 열의 패치 단위를 포함하거나, 2 x 2 포맷(2열 및 2줄의 패치 단위)로 존재할 수 있다. 미국특허 제9,289,397호의 도 1, 도 2 및 도 3a 내지 도 3d는 투여량-적정 가능한 경피 패치의 구체예를 나타내고 있다. 투여량-적정 가능한 경피 패치는 매트릭스-유형 경피 패치 또는

저장소-유형 경피 패치일 수 있다.

[0157] 4. 다른 매트릭스-함유 경피 방출 시스템

[0158] 추가의 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염, 및 임의로 추가의 치료제는 또한 매트릭스 물질(matrix material)에 함유되거나 분산될 수 있다. 매트릭스 물질은 폴리머(예, 에틸렌-비닐 아세테이트)를 포함할 수 있고, 예를 들어, 저장소 내의 또는 그로부터의 치료제(들)의 용해 또는/및 확산을 조절함으로써 치료제(들)의 방출을 조절할 수 있고(매트릭스가 약물 저장소로서 작용하도록 설계될 수 있고), 저장소에 함유되는 동안의 치료제(들)의 안정성을 향상시킬 수 있다. 특정의 실시형태에서, 매트릭스는 약물 저장소에 함유되거나 그로서 작용한다. "방출 시스템"을 함유하는 매트릭스는 경피 패치로서 구성될 수 있고, 저장소로부터 치료제(들)를 방출시키는 것을 돕는 물-팽윤성 물질(예, 하이드로겔)과 같은 치료제(들)의 방출을 촉진시킬 수 있는 부형제를 함유할 수 있다. 미국특허 제4,144,317호 및 제5,797,898호는 그러한 방출 시스템의 예를 기재하고 있다.

[0159] 방출 시스템은 혈장 수준에서의 시간 변화가 요구되는 때의 일시적인 조절 방출 프로파일(예, 펄스식 방출(pulsatile release) 또는 일정한 혈장 수준이 요구되는 때의 더욱 연속 또는 일관된 방출 프로파일을 제공할 수 있다. 펄스식 방출은 개별적인 저장소로부터 또는 복수의 저장소로부터 달성될 수 있다. 예를 들어, 각각의 저장소가 단일 펄스를 제공하는 경우에, 복수의 펄스("펄스식" 방출)는 복수의 저장소의 각각으로부터의 단일의 펄스 방출을 시간적으로 시차를 둠으로써 달성된다. 대안적으로, 복수 펄스는 단일 시스템의 여러 층 및 다른 물질을 단일의 저장소 내로 통합시킴으로써 단일 저장소로부터 달성될 수 있다. 연속적인 방출은 연장된 기간에 걸쳐서 방출 시스템을 통해서 치료제의 분해시키거나, 용해시키거나, 확산 가능하게 하는 방출 시스템을 통합시킴으로써 달성될 수 있다. 또한, 연속적인 방출은 치료제의 여러 펄스를 거푸거푸("디지털" 방출) 방출시킴으로써 가깝게 될 수 있다. 능동 방출 시스템은 미국특허 제5,797,898호에 기재된 바와 같이 단독으로 수동 방출 시스템과 함께 사용될 수 있다.

[0160] VII. 추가의 치료제

[0161] 트레프로스티닐 또는 이의 염에 추가로, 조성물(예, 국소 조성물), 장치 (예, 패치) 또는 시스템(전체적으로 본원에서 간단히 경피 전달 시스템[TDS]이라 칭함)은 임의로 하나 이상의 추가의 치료제를 포함하고 전달할 수 있다. 대안적으로는, 하나 이상의 추가의 치료제는 임의로 트레프로스티닐 또는 이의 염과는 별도로 (그와 동시에, 또는 그 전에 또는 후에) 투여될 수 있다.

[0162] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 국소 효과가 있으며, 예를 들어, 트레프로스티닐 또는 이의 염의 피부 또는 경피 투여와 연관된 어떠한 부작용, 예컨대, 통증, 피부 자극(예, 홍반) 또는 부종을 방지 또는 감소시키기 위해서 사용된다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 전신 효과가 있으며, 예를 들어, 트레프로스티닐-반응성 의학적 병태, 예컨대, 폐고혈압(PAH를 포함함)을 치료하기 위해서 사용된다.

[0163] 일부 실시형태에서, TDS는 국소 마취제를 포함한다. 국소 마취제는, 예를 들어, 물리적인 향상 기술의 적용으로부터 초래될 수 있는 어떠한 통증을 방지하기 위해서 사용된다. 국소 마취제의 비-제한 예는 아미드(예, 아티카인(articaine), 부피바카인(bupivacaine), 신코카인(cinchocaine)[디부카인(dibucaine)], 에티도카인(etidocaine), 레보부피바카인(levobupivacaine), 리도카인(lidocaine), 메피바카인(mepivacaine), 프릴로카인(prilocaine), 로피바카인(ropivacaine) 및 트리메카인(trimecaine)), 에스테르(예, 벤조카인(benzocaine), 클로로프로카인(chloroprocaine), 코카인(cocaine), 사이클로메티카인(cyclomethycaine), 디메토카인(dimethocaine)[라로카인(larocaine)], 피페로카인(piperocaine), 프로카인(procaine)[노보카인(novocaine)], 프로파라카인(proparacaine), 프로폭시카인(propoxycaine), 스토바인(stovaine) 및 테트라카인(tetracaine)[아메토카인(amethocaine)]), 에테르(예, 폴리도카놀(polidocanol) 및 프라모카인(pramocaine)[프라목신(pramoxine)]), 천연 유래 국소 마취제(예, 코카인, 유제놀(eugenol), 멘톨(menthol), 색시톡신(saxitoxin), 네오색시톡신(neosaxitoxin) 및 테트로도톡신(tetrodotoxin)), 및 이들의 유사체, 유도체 및 염을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 국소 마취제는 아티카인, 벤조카인, 부피바카인, 디메토카인, 리도카인, 메피바카인, 프릴로카인, 프로카인, 로피바카인, 테트라카인, 트리메카인 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0164] 국소 마취제에 대한 대안으로 또는 그에 추가로, TDS는 진통제를 포함할 수 있다. 특정의 실시형태에서, 진통제는 국소 효과가 있다. 진통제의 비-제한 예는:

[0165] 아세트아미노펜(파라세타몰(paracetamol));

[0166] 비-스테로이드성 항-염증 약물(NSAID), 예컨대, 아세트산 유도체(예, 디클로페낙(diclofenac)), 프로피온산 유도체(예, 이부프로펜(ibuprofen) 및 나프록센(naproxen)), 살리실레이트(예, 아스피린(aspirin)), 및 선택적

COX-2 억제제 (예, 셀레콕시브(celecoxib) 및 에토리콕시브(etoricoxib));

[0167] 알코올, 예컨대, 에탄올;

[0168] 오피오이드(opioid), 예컨대, 몰핀(morphine), 디하이드로몰핀(dihydromorphine), 코데인(codeine), 하이드로코돈(hydrocodone), 옥시코돈(oxycodone), 페티딘(pethidine), 부프레노르핀(buprenorphine), 타펜타돌(tapentadol) 및 트라마돌(tramadol);

[0169] 향정신성을 가질 수 있는 진통제, 예컨대, NMDA 수용체 길항제(예, 덱스트로메토르판(dextromethorphan) 및 케타민(ketamine)) 및 알파-(예, α_2-)아드레날린수용체 효능제(예, 클로니딘(clonidine));

[0170] 항우울제(antidepressant), 예컨대, 트리사이클릭 항우울제(예, 아미드리프탈린(amitriptyline), 아미트리프틸리녹사이드(amitriptylinoxide), 아목사핀(amoxapine), 클로미프라민(clomipramine), 도술레핀(dosulepin)[도티에핀(dothiepin)], 독세핀(doxepin) 및 멜리트라센(melitracen)) 및 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)(예, 비시파딘(bicifadine), 둘록세틴(duloxetine), 밀나시프란(milnacipran), 레보밀나시프란(levomilnacipran), 시부트라민(sibutramine), 트라마돌(tramadol), 타펜타돌(tapentadol), 벤라팍신(venlafaxine), 데스벤라팍신(desvenlafaxine) 및 SEP-227162);

[0171] 다른 비정형 진통제, 예컨대, 항경련제(anticonvulsant)(예, 카르바마제핀(carbamazepine), 가바펜틴(gabapentin), 프레가발린(pregabalin), 및 발프로산(valproic acid) 및 이의 염[예, 소듐 발프로에이트]), 전압 개폐 소듐 채널 차단제(voltage-gated sodium channel blocker)(예, 푸나피드(funapide), 멕실레틴(mexiletine), 네포팜(nefopam), 오르페나드린(orphenadrine) 및 락사트리진(raxatrigine)), 및 뉴런 포타슘 채널 개방제(neuronal potassium channel opener)(예, 플루피르틴(flupirtine)); 및

[0172] 이들의 유사체, 유도체 및 염을 포함한다.

[0173] 일부 실시형태에서, TDS는 국소 마취제 또는/및 진통제, 및 하나 이상의 화학적 투과 향상제(CPE)를 포함한다. 특정의 실시형태에서, 하나 이상의 CPE는 N-라우로일 사르코신, 소듐 라우로일 사르코시네이트, 소듐 라우릴 설포아세테이트, 소듐 옥틸 설페이트, 메틸 라우레이트, 이소프로필 미리스테이트, 올레산 및 글리세릴 올리에이트로부터 선택된다.

[0174] 추가의 실시형태에서, TDS는 진통효과를 가질 수 있거나 갖지 않는 항-염증제를 포함한다. 특정의 실시형태에서, 항-염증제는 국소 효과가 있다. 항-염증제는, 예를 들어, 트레프로스티닐 또는 이의 염의 피부 또는 경피 투여와 연관된 어떠한 피부 자극(예, 염증 과정의 결과일 수 있는 홍반) 또는/및 어떠한 통증을 감소시키기 위해서 사용될 수 있다. 항-염증제(예, 코르티코스테로이드/글루코코르티코이드 또는 H_1 항히스타민)는 또한 경피 패치의 접착제에 의해서 야기될 수 있는 어떠한 알레르기성 피부 반응 또는 피부 자극을 감소시키기 위해서 사용될 수 있다.

[0175] 일부 실시형태에서, 항-염증제 비-스테로이드성 항-염증 약물(NSAID)이다. NSAID의 예는, 제한 없이:

[0176] 아세트산 유도체, 예컨대, 아세클로페낙(aceclofenac), 브롬페낙(bromfenac), 디클로페낙(diclofenac), 에토돌락(etodolac), 인도메타신(indomethacin), 케토롤락(ketorolac), 나부메톤(nabumetone), 설린닥(sulindac), 설린닥 설페이트, 설린닥 설폰 및 톨메틴(tolmetin);

[0177] 안트라닐산 유도체(페나메이트), 예컨대, 플루페남산(flufenamic acid), 메클로페남산(meclofenamic acid), 메페남산(mefenamic acid) 및 톨페남산(tolfenamic acid);

[0178] 에놀산 유도체(옥시캄), 예컨대, 드록시캄(droxicam), 이속시캄(isoxicam), 로르녹시캄(lornoxicam), 멜록시캄(meloxicam), 피록시캄(piroxicam) 및 테녹시캄(tenoxicam);

[0179] 프로피온산 유도체, 예컨대, 페나프로펜(fenoprofen), 플루르바이프로펜(flurbiprofen), 이부프로펜(ibuprofen), 덱시부프로펜(dexibuprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 덱스케토프로펜(dexketoprofen), 록소프로펜(loxoprofen), 나프록센(naproxen) 및 옥사프로진(oxaprozin);

[0180] 살리실레이트, 예컨대, 디플루니살(diflunisal), 살리실산, 아세틸살리실산 (아스피린), 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 및 살살레이트(salsalate);

[0181] COX-2-선택성 억제제, 예컨대, 아프리콕시브(apricoxib), 셀레콕시브(celecoxib), 에토리콕시브(etoricoxib), 피로콕시브(firocoxib), 플루오로콕시브(fluorocoxib)(예, 플루오로콕시브 A-C), 루미라콕시브(lumiracoxib),

마바콕시브(mavacoxib), 파레콕시브(parecoxib), 로페콕시브(rofecoxib), 틸마콕시브(tilmacoxib) (JTE-522), 발데콕시브(valdecoxib), 4-O-메틸호노키올(4-O-methylhonokiol), 니플룸산(niflumic acid), DuP-697, CG100649, GW406381, NS-398, SC-58125, 벤조티에노[3,2-d]피리미딘-4-온 설폰아미드 티오-유도체, 및 트리블러스 테레스트리스(Tribulus terrestris)로부터 유래된 COX-2 억제제;

[0182] 다른 종류의 NSAID, 예컨대, 모노테르페노이드(monoterpenoid)(예, 유칼립톨(eucalyptol) 및 페놀[예, 카르바크롤(carvacrol)]), 아닐리노피리딘카르복실산 (예, 클로닉신(clonixin)), 설폰아닐리드(sulfonanilide)(예, 니메설리드(nimesulide)), 및 리포옥시게나제(lipooxygenase)(예, 5-LOX)와 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase)(예, COX-2)의 이중 억제제(예, 케불라그산(chebulagic acid), 리코펠론(licofelone), 2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-4-(N-메틸인돌-3-일)티오펜, 및 디-3차-부틸페놀-기반 화합물[예, DTPBHZ, DTPINH, DTPNHZ 및 DTPSAL]); 및

[0183] 이들의 유사체, 유도체 및 염을 포함한다.

[0184] 다른 실시형태에서, 항-염증제는 코르티코스테로이드(예, 글루코코르티코이드)이다. 코르티코스테로이드의 비-제한 예는 하이드로코르티손 유형(예, 코르티손 및 이의 유도체[예, 코르티손 아세테이트], 하이드로코르티손 및 이의 유도체[예, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손-17-아세파네이트, 하이드로코르티손-17-부테레이트, 하이드로코르티손-17-부티레이트 및 하이드로코르티손-17-발레레이트], 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 및 이의 유도체[예, 메틸프레드니솔론 아세포네이트], 프레드니손, 틱소코르톨(tixocortol) 및 이의 유도체[예, 틱소코르톨 피발레이트]), 베타메타손 유형(예, 베타메타손 및 이의 유도체[예, 베타메타손 벤조에이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 소듐 포스페이트 및 베타메타손 발레레이트], 덱사메타손 및 이의 유도체[예, 덱사메타손 소듐 포스페이트], 및 플루오코르톨론(fluocortolone) 및 이의 유도체[예, 플루오코르톨론 카프로에이트 및 플루오코르톨론 피발레이트]), 할로겐화된 스테로이드(예, 알클로메타손(alclometasone) 및 이의 유도체[예, 알클로메타손 디프로피오네이트], 베클로메타손 및 이의 유도체[예, 베클로메타손 디프로피오네이트], 클로베타솔(clobetasol) 및 이의 유도체[예, 클로베타솔-17-프로피오네이트], 클로베타손(clobetasone) 및 이의 유도체[예, 클로베타손-17-부티레이트], 데속시메타손(desoximetasone) 및 이의 유도체[예, 데속시메타손 아세테이트], 디플로라손(diflorasone) 및 이의 유도체[예, 디플로라손 디아세테이트], 디플루코르톨론(diflucortolone) 및 이의 유도체[예, 디플루코르톨론 발레레이트], 플루프레드니덴(fluprednidene) 및 이의 유도체[예, 플루프레드니덴 아세테이트], 플루티카손(fluticasone) 및 이의 유도체[예, 플루티카손 프로피오네이트], 할로베타솔(halobetasol)[울로베타솔(ulobetasol)] 및 이의 유도체[예, 할로베타솔 프로피오네이트], 할로메타손 및 이의 유도체[예, 할로메타손 아세테이트], 모메타손 및 이의 유도체[예, 모메타손 푸로에이트], 및 트리암시놀론(triamcinolone) 및 이의 유도체[예, 트리암시놀론 디아세테이트]), 아세토나이드(acetonide) 및 관련 물질(예, 암시노나이드(amcinonide), 부데소나이드(budesonide), 시클레소나이드(ciclesonide), 데소나이드(desonide), 플루니솔리드(flunisolide), 플루오시노나이드(fluocinonide), 플루오시놀론 아세토나이드(fluocinolone acetonide), 플루란드레놀리드(flurandrenolide) [플루란드레놀론(flurandrenolone) 또는 플루드록시코르티드(fludroxycortide)], 할시노나이드(halcinonide) 및 트리암시놀론 아세토나이드(triamcinolone acetonide)), 카르보네이트(예, 프레드니카르베이트(prednicarbate)), 및 이의 유사체, 유도체 및 염을 포함한다.

[0185] 특정의 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 베타메타손, 클로베타솔, 할로베타솔, 할로베타솔 프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0186] 일부 실시형태에서, 항-염증제는 국소 사용을 위해서 제형화될 수 있는 온화한 또는 중간 효능의 코르티코스테로이드/글루코코르티코이드이다. 온화한 또는 중간 효능을 갖는 코르티코스테로이드의 예는 7-그룹 US 분류 시스템 하의 그룹 III, IV 및 V 코르티코스테로이드 및 4-클래스 유럽 분류 시스템 하의 클래스 II 코르티코스테로이드를 포함하고, 여기에서, 코르티코스테로이드의 효능은, 예를 들어, 이의 농도 및 국소 조성물의 유형에 좌우될 수 있다:

[0187] 그룹 III US (상부 중간-세기), 암시노나이드(amcinonide) 0.05-0.1%, 베타메타손 디프로피오네이트 0.05%, 베타메타손 발레레이트 0.1%, 디플로라손 디아세테이트 0.05%, 플루오시노나이드(fluocinonide) 0.05%, 플루티카손 프로피오네이트 0.005%, 할로메타손 0.05%, 모메타손 푸로에이트 0.1%, 트리암시놀론 아세토나이드 0.5%, 및 트리암시놀론 디아세테이트 0.5%를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아님:

[0188] 그룹 IV US (중간-세기), 데속시메타손 0.05%, 플루오시놀론 아세토나이드 0.025-0.2%, 클로코르톨론 피발레이트 0.1%, 플루란드레놀라이드(flurandrenolide) 0.05%, 하이드로코르티손 부티레이트 0.1%, 하이드로코르티손

프로부테이트 0.1%, 하이드로코르티손 발레레이트 0.2%, 모메타손 푸로에이트 0.1%, 및 트리암시놀론 아세토나이드 0.1-0.5%를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아님;

[0189] 그룹 V US (하부 중간-세기), 베타메타손 디프로피오네이트 0.05%, 베타메타손 발레레이트 0.1%, 데소나이드 0.05%, 플루오시놀론 아세토나이드 0.025/0.03%, 플루오시놀론 아세토나이드 0.01%, 플루란드레놀라이드 0.025-0.05%, 플루티카손 프로피오네이트 0.05%, 하이드로코르티손 부티레이트 0.1%, 하이드로코르티손 프로부테이트 0.1%, 하이드로코르티손 발레레이트 0.2%, 프레드니카르베이트 0.1%, 및 트리암시놀론 아세토나이드 0.1%를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아님; 및

[0190] 클래스 II EU (온화함), 클로베타손 부티레이트 0.05% 및 트리암시놀론 아세토나이드 0.1-0.5%를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아님.

[0191] 추가의 실시형태에서, TDS는 항히스타민을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 항히스타민은 국소 효과가 있다. 예를 들어, 피부에서 우세한 비만 세포에 의해서 분비되는, 히스타민은 염증을 촉진하고 혈관 투과성을 증가시키며, 이는 유체가 모세관으로부터 조직 내로 누출되게 한다. 항히스타민은 히스타민-유도된 염증, 혈관 확장 및 부종을 억제한다. 일부 실시형태에서, 항히스타민은 히스타민 H_1 수용체에서의 작용을 억제한다. H1 항히스타민의 예는, 제한 없이, 아크리바스틴(acrivastine), 안타졸린(antazoline), 아스테미졸(astemizole), 아자타딘(azatadine), 아젤라스틴(azelastine), 베포타스틴(bepotastine), 빌라스틴(bilastine), 브로모디펜하이드라민(bromodiphenhydramine), 브로모페니라민(brompheniramine), 부플라진(buclizine), 카르비녹사민(carbinoxamine), 세티리진(cetirizine), 클로르사이클리진(chlorcyclizine), 클로로디펜하이드라민(chlorodiphenhydramine), 클로로페니라민(chlorpheniramine)(클로르페니라민(chlorphenamine)), 클로르프로마진(chlorpromazine), 클로로피라민(chloropyramine), 시독세핀(cidoxepin), 클레마스틴(clemastine), 사이클리진(cyclizine), 사이프로헵타딘(cyproheptadine), 데슬로라타딘(desloratadine), 덱스브롬페니라민(dexbrompheniramine), 덱스클로르페니라민(dexchlorpheniramine), 디멘하이드리네이트(dimenhydrinate), 디메틴덴(dimetindene), 디펜하이드라민(diphenhydramine), 독세핀(doxepin), 독실라민(doxylamine), 에바스틴(ebastine), 엠브라민(embramine), 에스미르타자핀(esmirtazapine)[(S)-(+)-미르타자핀], 펙소페나딘(fexofenadine), 하이드록시진(hydroxyzine), 케토티펜(ketotifen), 레보카바스틴(levocabastine), 레보세티리진(levocetirizine), 로라타딘(loratadine), 메틀로진(meclozine)(메클리진(meclizine)), 메피라민(mepyramine), 미르타자핀(mirtazapine), 미졸라스틴(mizolastine), 올로파타딘(olopatadine), 오르페나드린(orphenadrine), 페닌다민(phenindamine), 페니라민(pheniramine), 페닐톨록사민(phenyltoloxamine), 프로메타진(promethazine), 피릴라민(pyrilamine), 쿠에티아핀(quetiapine), 퀴페나딘(quifenadine), 루파타딘(rupatadine), 테르페나딘(terfenadine), 트리메프라진(trimeprazine)[알리메마진(alimemazine)], 트리펠레나민(tripelennamine), 트리프롤리딘(triprolidine), 및 이의 유사체, 유도체 및 염을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 항히스타민은 중추신경계 H1 수용체 및 콜린작동성 수용체에 대해서보다 말초 H1 수용체에 훨씬 더 선택적인 제 2 세대 또는 제 3 세대 H_1 항히스타민이다. 제 2 세대 또는 제 3 세대 H_1 항히스타민의 비-제한 예는 아크리바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 베포타스틴, 빌라스틴, 세티리진, 시독세핀, 레보세트리진, 에바스틴, 펙소페나딘, 레보카바스틴, 로라타딘, 데슬로라타딘, 미졸라스틴, 올로파타딘, 퀴페나딘, 루파타딘, 테르페나딘, 및 이들의 유사체, 유도체 및 염을 포함한다.

[0192] 일부 실시형태에서, TDS는 항-염증제(예, NSAID, 코르티코스테로이드 또는 H_1 항히스타민, 또는 이들의 어떠한 조합물) 및 하나 이상의 CPE를 포함한다. 특정의 실시형태에서, 하나 이상의 CPE는 N-라우로일 사르코신, 소듐 라우로일 사르코시네이트, 소듐 라우릴 설포아세테이트, 소듐 옥틸 설페이트, 메틸 라우레이트, 이소프로필 미리스테이트, 올레산 및 글리세릴 올리에이트로부터 선택된다.

[0193] 추가의 실시형태에서, TDS는 국소 효과가 있는 혈관수축제를 포함한다. 국소 혈관 수축은 모세관의 팽창에 의해서 유발될 수 있는 홍반을 유도할 수 있다. 더욱이, 예를 들어, 국소 마취성을 갖는 국소 혈관수축제의 공동-투여는 혈관을 수축시킴으로써 국소 마취의 기간을 증가시켜서, 연장된 기간 동안 마취제를 안전하게 집중시킬 수 있다. 혈관수축제의 예는, 제한 없이:

[0194] 항히스타민, 예컨대, H_1 항히스타민;

[0195] 흥분제(stimulant), 예컨대, 치환된 펜에틸아민(예, 암페타민, 덱스트로암페타민, 리스덱스암페타민(lisdexamfetamine), 메트암페타민, 덱스트로메트암페타민, 레보메트암페타민, 메페드론(mephedrone), 메틸페니데이트, 덱스메틸페니데이트, 에페드린(ephedrine), 슈도에페드린(pseudoephedrine), 페닐프로판올아민 및 프롤

탄(prolintane)), 메트암페타민 유사체(예, 프로필헥세드린), 암파킨(ampakine)(예, 암팔렉스(ampalex) 및 CX7171), 유게로익(eugeroic)(예, 아드라피닐(adrafinil), 아르모다피닐(armodafinil), 하이드라피닐(hydrafinil) 및 모다피닐(modafinil)), 카페인, 코카인, 니코틴 및 메틸헥사나민(디메틸아밀라민);

[0196] 충혈완화제, 예컨대, 알파(예, α_1 또는/및 α_2) 아드레날린작동성 수용체 효능제(예, 나파졸린(naphazoline), 옥시메타졸린(oxymetazoline), 페닐에프린, 시네프린(synephrine), 테트리졸린(tetryzoline)[테트라하이드로졸린(tetrahydrozoline)], 트라마졸린(tramazoline) 및 자일로메타졸린(xylometazoline)); 및

[0197] 이들의 유사체, 유도체 및 염을 포함한다.

[0198] 일부 실시형태에서, TDS는 국소 혈관수축제(예, H_1 항히스타민, 흥분제 또는 충혈 완화제, 또는 이들의 어떠한 조합물) 및 하나 이상의 CPE를 포함한다. 특정의 실시형태에서, 하나 이상의 CPE는 N-라우로일 사르코신, 소듐 라우로일 사르코시네이트, 소듐 라우릴 설포아세테이트, 소듐 옥틸 설페이트, 메틸 라우레이트, 이소프로필 미리스테이트, 올레산 및 글리세릴 올리에이트로부터 선택된다.

[0199] 트레프로스티닐 또는 이의 염에 추가로, TDS는, 임의로 하나 이상의 화학적 투과 향상제와 결합되어, 추가의 치료제의 어떠한 조합물(예, 국소 마취제, 진통제, 항-염증제 및 국소 혈관수축제의 어떠한 조합물)을 포함하고 이를 전달할 수 있다.

[0200] 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐-함유 TDS(예, 경피 패치)로부터의 전달에 대한 대안으로 또는 그에 추가로, 하나 이상의 추가의 치료제가 TDS와는 별도로(그의 적용과 동시에, 또는 그 전에 또는 후에) 투여된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 트레프로스티닐-함유 TDS의 적용 부위에 또는 그 근처에 국소적으로 투여되어 TDS의 적용과 관련될 수 있는 어떠한 국소 부작용, 예컨대, 통증, 피부 자극(예, 홍반), 알레르기성 피부 반응 또는 부종을 방지하거나 감소시킨다. 그러한 치료제의 예는, 제한 없이, 국소 마취제, 진통제, 항-염증제(코르티코스테로이드/글루코코르티코이드를 포함함, NSAIDS 및 H_1 항히스타민), 및 국소 혈관수축제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 국소 조성물을 트레프로스티닐-함유 TDS의 적용 부위 또는 그 근처의 피부에 적용함으로써 피부 또는 경피 투여된다. 그러한 국소 조성물은, 예를 들어, 크림, 로션, 젤, 연고, 젤리, 페이스트, 도찰제, 폼 또는 피부 스프레이일 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제를 함유하는 국소 조성물 또는 하나 이상의 추가의 치료제를 각각 함유하는 둘 이상의 국소 조성물이 피부에 적용되고, 이어서, 트레프로스티닐-함유 TDS가 하나 이상의 국소 조성물의 적용 부위(그에 또는 그 위에) 또는 그 근처에 적용된다. 특정의 실시형태에서, 혼화한 또는 중간 효능의 코르티코스테로이드/글루코코르티코이드(예, 0.1% 트리암시놀론 아세토나이드)를 함유하는 국소 조성물(예, 크림)이 피부에 적용되고, 이어서, 트레프로스티닐-함유 TDS가 국소 조성물의 적용 부위(그에 또는 그 위에) 또는 그 근처에 적용된다.

[0201] 추가의 실시형태에서, 트레프로스티닐-함유 TDS와 별도로 투여된 하나 이상의 추가의 치료제는 전신 투여된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 트레프로스티닐-반응성 의학적 병태, 예컨대, 폐고혈압(PAH를 포함함)을 치료하기 위해서 사용된다. 그러한 치료제의 예는, 제한 없이, 혈관작용제(혈관 팽창제를 포함함), 이뇨제, 혈액응고 방지체, 및 강심 배당체(이하 기재됨)를 포함한다. 트레프로스티닐-함유 TDS의 적용과 관련된 어떠한 국소 부작용을 방지 또는 감소시키기 위해서 사용될 수 있는 특정의 치료제(예, 진통제 및 항-염증제, 예컨대, NSAIDS 및 H_1 항히스타민)가 또한 전신 투여될 수 있다. 전신 투여 경로는, 제한 없이, 경구 및 비경구를 포함한다(예, 정맥내, 근육내, 피하, 비내[예, 비내 스프레이 또는 점비제에 의해서] 및 폐 투여[예, 경구 흡입 또는 비내 흡입에 의해서]).

VIII.<u>트레프로스티닐의 치료학적 사용</u>

[0202] 트레프로스티닐, 프로스타사이클린(프로스타글란딘 I_2) 유사체는 다양한 프로스타사이클린-유사 효과를 갖는다. 예를 들어, 트레프로스티닐은 혈관확장을 촉진시키고, 혈소판 활성화 및 응집을 억제하고, 혈전 형성을 억제하고, 혈전 용해를 자극하고, 아테롬경화발생(atherogenesis)을 억제하고, 세포 증식을 억제하고, 혈관형성(angiogenesis)을 유도하고, 내피 세포 막 재구성을 촉진하고, 염증화를 감소시키고, 세포 보호를 제공할 수 있다. 트레프로스티닐 또는 이의 염은, 제한 없이, 폐고혈압, 문맥 고혈압(portopulmonary hypertension), 폐 섬유증(pulmonary fibrosis), 사이질 폐 질환(interstitial lung disease), 허혈 질환(ischemic disease)(예, 심근 허혈(myocardial ischemia), 허혈성 졸중(ischemic stroke), 말초 혈관 질환(peripheral vascular disease)[말초 동맥 질환을 포함함], 사지의 허혈(ischemia of a limb), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon)[레이노 질환 및 레이노 증후군을 포함함], 공피증(scleroderma)[전신 경화증(systemic sclerosis)을 포함함] 및 신부전(renal insufficiency)), 허혈성 궤양(ischemic ulcer)(예, 손발가락 궤양(digital ulcer)), 심혈관 질환(cardiovascular disease) (예, 심장 동맥 질환(coronary artery disease)), 심장기능상실(heart failure)

(예, 울혈성 심장 기능상실(congestive heart failure)), 후천성 항응고 병태(conditions requiring anticoagulation)(예, 심근 경색후(post myocardial infarction) 및 심장 수술후(post cardiac surgery), 아테롬경화발생(atherogenesis)(예, 죽상동맥경화증(atherosclerosis)), 혈전 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy), 정맥 폐색(vein occlusion)(예, 망막 중심 정맥 폐색(central retinal vein occlusion)), 고혈압(hypertension)(예, 자간전증(preeclampsia)), 당뇨 혈관병증(diabetic vasculopathy), 체외 순환(extracorporeal circulation), 염증성 질환(inflammatory disease)(예, 만성 폐쇄 폐병(chronic obstructive pulmonary disease)[COPD] 및 건선(psoriasis)), 생식(reproduction) 및 분만(parturition), 비조절된 세포 성장의 병태(conditions of unregulated cell growth)(예, 종양 및 암), 세포/조직 보존(cell/tissue preservation), 및 프로스타사이클린 또는 트레프로스티닐 치료가 이익을 제공할 수 있는 다른 치료 분야를 포함한, 광범위하게 다양한 병태를 치료하기 위해서 피부 또는 경피 투여될 수 있다.

[0203] 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 클라스레이트 또는 다형체는 폐고혈압, 폐 섬유증, 사이질 폐 질환, 천식, 울혈성 심장 기능상실, 말초 혈관 질환, 중증 간헐성 파행(severe intermittent claudication), 아테롬경화발생(예, 중상동맥 경화증), 허혈성 병변(ischemic lesion)(예, 피부 상의 말초 허혈 병변(peripheral ischemic lesion), 예컨대, 버거병(Buerger's disease), 레이노 현상, 레이노 질환, 공피증 및 전신 경화증에 의해서 유발된 것들), 중증 하지 허혈(critical limb ischemia), 허혈성 궤양(예, 수지/족지 궤양증(digital ulcer), 피부 궤양, 신경병성 족부 궤양(neuropathic foot ulcer)(예, 당뇨병성 신경병성 족부 궤양), 신장 기능장애 및 기능부전(kidney malfunction and failure), 면역억제(immunosuppression), 증식성 질병(proliferative disorder)(예, 종양 및 암, 예컨대, 두경부, 뇌, 폐, 간, 신장, 췌장, 위장관[예, 결장], 전립선 및 유방의 것들), 및 앞선 병태의 각각과 연관된 통증으로부터 선택된 프로스타사이클린- 또는 트레프로스티닐-반응성 병태를 치료하기 위해서 피부 도는 경피 투여된다.

[0204] 트레프로스티닐 또는 이의 염은 프로스타사이클린 또는 트레프로스티닐에 의한 치료에 반응성인 어떠한 병태를 치료하기 위한 추가의 치료제와 함께 사용될 수 있다. 비-제한 예로서, 혈관(예, 심혈관) 질병을 치료하기 위해서, 트레프로스티닐 또는 이의 염은 혈관(예, 심혈관) 치료제, 예컨대, 항혈소판제(antiplatelet agent), 포스포디에스테라제 억제제(phosphodiesterase inhibitor), 칼슘 채널 차단제(calcium channel blocker) 또는 내피길항제(endothelial antagonist), 또는 이들의 어떠한 조합물과 함께 사용될 수 있다.

[0205] 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염은 폐고혈압을 치료하기 위해서 피부 또는 경피 투여된다. 추가의 치료제(예, 혈관작용제(vasoactive agent), 이뇨제, 항응고제(anticoagulant) 또는 강심 배당체(cardiac glycoside), 또는 이들의 어떠한 조합물)가 폐고혈압을 치료하기 위해서 임의로 투여될 수 있다. 특정의 실시형태에서, 폐고혈압은 폐동맥 고혈압이다.

[0206] 폐고혈압은 폐동맥, 폐정맥 및 폐모세혈관을 포함한 폐 맥관계(lung vasculature)에서의 혈압의 증가이다. 따라서, 폐고혈압은 폐동맥 고혈압(PAH) 및 폐정맥 고혈압(PVH)(예, 울혈성 심장 기능상실)을 포함한다. 더욱 광범위하게는, 폐고혈압은 이하를 포함한다:

[0207] WHO 그룹 I - 특발성 PAH, 유전성 PAH(예, BMPR2, ALK1 및 엔도글린(endoglin)[유전성 출혈 모세혈관 확장증(hereditary hemorrhagic telangiectasia) 없이 또는 그와 함께]), 약물- 및 독소-유도된 PAH, 다양한 병태(예, 결합조직병(connective tissue disease), HIV 감염증, 문맥 고혈압(portal hypertension), 선천 심장병(congenital heart disease), 주혈흡충증(schistosomiasis), 및 만성 용혈성 빈혈(chronic hemolytic anemia)[예, 낫적혈구 질환(sickle cell disease)])와 연관된 PAH, 신생아의 지속성 폐고혈압, 폐 정맥 폐쇄병(pulmonary veno-occlusive disease: PVOD), 및 폐 모세 혈관육종(pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH)을 포함한 폐동맥 고혈압;

[0208] WHO 그룹 II - 수축기 기능장애(systolic dysfunction), 확장기 기능장애(diastolic dysfunction) 및 판막성 심장병(valvular heart disease)을 포함한 좌심 질환(left heart disease)으로 인한 폐고혈압;

[0209] WHO 그룹 III - 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 사이질 폐 질환, 혼합된 제한성 및 폐쇄성 패턴을 갖는 다른 폐질환, 수면장애 호흡(sleep-disordered breathing), 폐포 저환기 질병(alveolar hypoventilation disorder), 고지대에 대한 만성 노출(chronic exposure to high altitude), 및 발달이상(developmental abnormality)을 포함한 폐질환 또는/및 저산소증으로 인한 폐고혈압;

[0210] WHO 그룹 IV - 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH); 및

[0211] WHO 그룹 V - 혈액 질환(hematologic disease)(예, 골수증식 질환(myeloproliferative disease) 및 지라절제술(splenectomy)), 전신 질환(systemic disease)(예, 사이코이드증(sarcoidosis), 폐 랑게르한스 세포 조직구증(pulmonary Langerhans cell histiocytosis), 림프관 평활근종증(lymphangioleiomyomatosis), 신경섬유종증(neurofibromatosis) 및 혈관염(vasculitis)), 대사성 질병(metabolic disorder)(예, 글리코겐 축적 질환(glycogen storage disease), 고쉐 질환(Gaucher disease) 및 갑상선 질환(thyroid disease)), 및 다른 원인(예, 종양성 폐쇄(tumoral obstruction), 섬유화 세로칸염(fibrosing mediastinitis) 및 투석에 대한 만성신부전(chronic renal failure))을 포함한 불분명한 다인성 기전(unclear multifactorial mechanism)을 갖는 폐고혈압.

[0212] 예를 들어, 폐고혈압을 치료하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 염의 치료 유효량 및 투여 빈도, 및 이에 의한 치료 기간은 폐고혈압의 유형, 병태의 중증도, 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 대상체의 성별 및 식사, 및 치료에 대한 대상체의 반응을 포함한 다양한 인자에 좌우될 수 있고, 치료 의사에 의해서 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염의 일일 유효 투여량은, 단일 투여량 또는 분할 투여량으로 투여될 수 있는, 약 0.1-100 mg, 0.1-50 mg, 0.5-50 mg, 0.5-25 mg, 0.5-10 mg, 1-10 mg, 1-5 mg, 또는 5-10 mg, 또는 치료 의사에 의한 적절한 양이다. 특정의 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염의 일일 유효 투여량은 약 0.1-10 mg, 0.1-5 mg, 0.5-5 mg, 또는 1-5 mg이다. 추가의 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염의 일일 유효 투여량은 약 0.05 또는 0.1 내지 0.5 mg, 0.5-1 mg, 1-3 mg, 또는 3-6 mg이다. 추가의 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염의 일일 유효 투여량은 약 0.001-2 mg/kg, 0.005-1 mg/kg, 0.01-0.5 mg/kg 또는 0.01-0.1 mg/kg 체중, 또는 치료 의사에 의한 적절한 양이다.

[0213] 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염은 단일 투여량으로 또는 복수 투여량으로, 매일(일일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 초과를 포함함), 격일로, 3일 마다, 매주, 격주로, 3주마다, 매월, 6주마다, 격월로 또는 3개월마다, 또는 치료 의사에 의해 적절하게 투여된다. 특정의 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염은 매일 투여된다. 추가의 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염은 적어도 약 1주일, 2주일 또는 3주일의 기간에 걸쳐서 투여된다. 다른 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염은 장기 투여 요법하에 투여된다. 특정의 실시형태에서, 치료 유효량의 트레프로스티닐 또는 이의 염은 적어도 약 1개월(4주), 6주, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 1년, 1.5년, 2년, 3년 또는 더 긴 기간에 걸쳐서 투여된다.

[0214] 일부 실시형태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 염은 PAH를 치료하기 위해서 피부 또는 경피 투여된다. 특정의 실시형태에서, 추가의 치료제가 PAH를 치료하기 위해서 트레프로스티닐 또는 이의 염과 함께 투여된다. 추가의 치료제는 트레프로스티닐 또는 이의 염의 투여와 동시에 또는 그에 후속하여(전 또는 후에) 투여될 수 있다. 트레프로스티닐 또는 이의 염과 동시에 투여되는 경우에, 추가의 치료제는 트레프로스티닐 또는 이의 염과 동일한 조성물에 또는 별도의 조성물에 함유될 수 있다.

[0215] 특정의 실시형태에서, 폐고혈압(예, PAH)의 치료를 위한 추가의 치료제는,

[0216] 제한 없이, 프로스타글란딘 및 프로스타노이드(예, 프로스타사이클린[프로스타글란딘 I_2] 및 이의 유사체, 예컨대, 베라프로스트, 시카프로스트 및 일로프로스트), 다른 프로스타사이클린 수용체 효능제(예, 셀렉시팍(selexipag) 및 ACT-333679 [MRE-269]), 칼슘 채널 차단제(CCB)(예, 디하이드로피리딘-유형 CCB[예, 암로디핀(amlodipine) 및 니페디핀(nifedipine)] 및 비-디하이드로피리딘 CCB[예, 딜티아젬(diltiazem)]), 엔도텔린 수용체(예, ET_A 또는/및 ET_B) 길항제(예, 암브리센탄(ambrisentan), 보센탄(bosentan), 시타젠탄(sitaxentan) 및 Actelion-1), 포스포디에스테라제 타입 5 (PDE5) 억제제(예, 아바나필(avanafil), 벤즈아미데나필(benz아미드nafil), 다이나필(dynafil), 로데나필(lodenafil), 미로데나필(mirodenafil), 실데나필(sildenafil), 타달라필(tadalafil), 유데나필(udenafil), 바데나필(vardenafil), 디피리다몰(dipyridamole), 이카리인(icariin), 파파베린(papaverine), 프로펜토필린(propentofylline), 자프리나스트(zaprinast) 및 T-1032), 가용성 구아닐레이트 사이클라제(soluble guanylate cyclase)의 활성화제(예, 시나시구아트(cinaciguat) 및 리오시구아트(riociguat)), 및 이들의 유사체, 유도체 및 염을 포함한, 혈관작용제(혈관확장제를 포함함);

[0217] 제한 없이, 티아지드 이뇨제(예, 벤드로플루메티아지드(bendroflumethiazide), 클로로티아지드(chlorothiazide), 에티티지드(epitizide) 및 하이드로클로로티아지드(hydrochlorothiazide)), 티아지드-유사 이뇨제(예, 클로르탈리돈(chlorthalidone), 인다파미드(indap아미드) 및 메톨라존(metolazone)), 및 이들의 유사체, 유도체 및 염를 포함한, 이뇨제;

[0218] 제한 없이, 비타민 K 길항제(예, 아세노코우마롤(acenocoumarol), 아트로멘틴(atromentin), 쿠마린(coumarin),

페닌디온(phenindione), 펜프로코우몬(phenprocoumon) 및 와파린(warfarin)), 직접적인 트롬빈 억제제(direct thrombin inhibitor)(예, 아르가트로반(argatroban), 다비가트란(dabigatran), 히루딘(hirudin), 레피루딘(lepirudin) 및 비발리루딘(bivalirudin)), 직접적인 인자 Xa 억제제(direct factor Xa inhibitor)(예, 아픽사반(apixaban), 베트릭사반(betrixaban), 다렉사반(darexaban), 에독사반(edoxaban), 에리박사반(eribaxaban), 레탁사반(letaxaban) 및 리바록사반(rivaroxaban)), 헤파린 및 이의 유도체(예, 표준형 헤파린(unfractionated heparin), 저분자량 헤파린, 폰다파리눅스(fondaparinux) 및 이드라파리눅스(idraparinux)), 그 밖의 것들(예, 안티트롬빈(antithrombin), 바트록소빈(batroxobin) 및 헤멘틴(hementin)), 및 이들의 유사체, 유도체, 단편 및 염을 포함한, 항응집제; 및

[0219] 제한 없이, 강심 배당체(예, 디곡신(digoxin), 아세틸디곡신, 디곡시게닌(digoxigenin) 및 디지톡신(digitoxin)) 및 산소 치료를 포함한 다른 종류의 치료제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0220] IX.대표적인 실시형태

[0221] 개시내용의 하기 실시형태는 단지 예로서 제공된다:

[0222] 1. 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접 화합물(clathrate) 또는 다형체, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 경피 약물-전달 시스템(transdermal drug-delivery system: TDS)으로서, TDS가 트레프로스티닐 또는 이의 염을 대상체에게 경피 전달하도록 제형화되거나 구성되는 경피 약물-전달 시스템.

[0223] 2. 구체예 1에 있어서, 피부의 표면에의 적용을 위해서 제형화되거나 구성되는 TDS.

[0224] 3. 구체예 1 또는 2에 있어서, 전신 분배를 위해서 혈액 내로 트레프로스티닐 또는 이의 염을 전달하도록 제형화되거나 구성되는 TDS.

[0225] 4. 구체예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 피부에의 적용을 위해서 제형화된 국소 조성물(예, 오일, 스프레이, 젤, 젤리, 도찰제, 로션, 크림, 폼(foam), 연고, 페이스트(paste) 또는 드레싱(dressing))인 TDS.

[0226] 5. 구체예 4에 있어서, 국소 조성물이 하나 이상의 화학적 투과 향상제(예, 계면활성제[예, 소듐 라우레쓰 설페이트] 또는/및 방향족 화합물[예, 1-페닐피페라진], 또는 지방산 에스테르[예, 이소프로필 미리스테이트] 또는/및 알코올[예, 에탄올])을 추가로 포함하는 TDS.

[0227] 6. 구체예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 경피 패치인 TDS.

[0228] 7. 구체예 6에 있어서, 경피 패치가 액체- 또는 젤-기반 약물 저장소 및 임의의 반투성 막을 포함하는 저장소-유형 경피 패치(reservoir-type transdermal patch: RTP)인 TDS.

[0229] 8. 구체예 6에 있어서, 경피 패치가 약물/폴리머 매트릭스를 포함하는 매트릭스-유형 경피 패치(matrix-type transdermal patch: MTP)인 TDS.

[0230] 9. 구체예 8에 있어서, 약물/폴리머 매트릭스가 접착층에 있지 않거나 접착층(예, 피부-접촉 접착층)과 별개인 TDS.

[0231] 10. 구체예 9에 있어서, 약물/폴리머 매트릭스가 복수의 미세 약물 저장소(약물 미세저장소)를 포함하는 TDS.

[0232] 11. 구체예 9에 있어서, 약물/폴리머 매트릭스가 복수의 폴리머-코팅된 약물 미세입자를 포함하는 TDS.

[0233] 12. 구체예 9 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 경피 패치가 반투성 막을 추가로 포함하는 TDS.

[0234] 13. 구체예 8에 있어서, 약물/폴리머 매트릭스가 접착층의 부분(예, 단층 접착제-중-약물 [DIA] 패치 내의 피부-접촉 접착층의 부분, 비-약물-부하된, 피부-접촉, 속도-조절 접착층을 갖는 패치 내의 약물-부하된 접착층의 부분, 다층 약물-구배 DIA 패치 내의 각각의 약물-부하된 접착층의 부분, 또는 피부-접촉 접착층의 부분 및 다층 DIA 패치 내의 두 약물-부하된 접착층 사이의 반투성 막 또는 다른 방출-제한 층이 있거나 없는 제 2 접착층의 부분)인 TDS.

[0235] 14. 구체예 6에 있어서, 경피 패치가 솔리드 미세침 또는 중공 미세침을 포함하는 TDS.

[0236] 15. 구체예 14에 있어서, 솔리드 미세침이 트레프로스티닐 또는 이의 염로 코팅되거나 솔리드 미세침이 트레프로스티닐 또는 이의 염을 함유하는 생체흡수성 폴리머 물질로 구성되는 TDS.

[0237] 16. 구체예 14에 있어서, 중공 미세침을 포함하는 경피 패치가 액체-기반 약물 저장소를 추가로 포함하는 TDS.

[0238] 17. 구체예 6 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 경피 패치가 하나 이상의 화학적 투과 향상제(예, 지방산 에스테르[예, 이소프로필 미리스테이트] 또는/및 알코올[예, 에탄올], 또는 계면활성제 [예, 소듐 라우레쓰 설페이트] 또는/및 방향족 화합물[예, 1-페닐피페라진])을 추가로 포함하는 TDS.

[0239] 18. 구체예 6 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 경피 패치가 치료 유효량의 트레프로스티닐 또는 이의 염을 최대 약 72 시간(3 일) 또는 1 주일(7 일) 동안 전달하는 TDS.

[0240] 19. 구체예 6 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 경피 패치가 일일 약 0.05 또는 0.1 mg 내지 약 0.5 mg, 약 0.5-1 mg 또는 약 1-5 mg의 치료 유효량의 트레프로스티닐 또는 이의 염을 전달하는 TDS.

[0241] 20. 구체예 6 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 경피 패치가 단일 경피 패치이거나, 복수의 별도의 패치 단위들로 분할 가능한(예, 분리 라인을 따라서) 모 패치(parent/mother patch)의 복수의 패치 단위들 중의 한 패치 단위인 TDS.

[0242] 21. 구체예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 피부 내로 또는/및 그를 통한(예, 이온토포레시스) 약물 수송을 위한 추가의 구동력을 제공하는 화학적 또는 물리적 향상 기술과 통합되는 TDS.

[0243] 22. 구체예 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 피부 투과성을 증가시키는 화학적 또는 물리적 향상 기술(예, 화학적 투과 향상제, 비-진공 또는 진공 초음파, 전기 천공, 열적 절제, 고주파, 미세박피술, 미세침 또는 고압)과 통합되는 TDS.

[0244] 23. 구체예 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 트레프로스티닐이 트레프로스티닐의 카르복실산 형태인 TDS.

[0245] 24. 구체예 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 트레프로스티닐이 트레프로스티닐의 염 형태, 예컨대, 알칼리 금속 염(예, 트레프로스티닐 소듐) 또는 아민 염(예, 트레프로스티닐 디에탄올아민, 트레프로스티닐 트리에탄올아민, 트레프로스티닐 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 또는 트레프로스티닐 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)인 TDS.

[0246] 25. 구체예 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 추가의 치료제를 추가로 포함하는 TDS.

[0247] 26. 구체예 25에 있어서, 추가의 치료제가 국소 마취제, 진통제, 항-염증제, 국소 혈관수축제, 및 이들의 조합물로부터 선택되는 TDS.

[0248] 27. 트레프로스티닐 또는 이의 염을 대상체에 경피 전달하는 방법으로서, 구체예 1 내지 26 중 어느 하나의 경피 약물-전달 시스템을 대상체의 피부에 적용함을 포함하는 방법.

[0249] 28. 트레프로스티닐에 의한 치료에 반응성인 의학적 병태를 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접 화합물 및 다형체를 치료를 필요로 하는 대상체에 경피 투여함을 포함하는 방법.

[0250] 29. 구체예 28에 있어서, 트레프로스티닐 또는 이의 염이 전신 분배를 위한 혈액 내로 전달되는 방법.

[0251] 30. 구체예 28 또는 29에 있어서, 트레프로스티닐 또는 이의 염을 대상체에 경피 두여하는 것이 대상체의 피부에 구체예 1 내지 26 중 어느 하나의 경피 약물-전달 시스템(TDS)을 적용함을 포함하는 방법.

[0252] 31. 구체예 28 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 트레프로스티닐 또는 이의 염이 경피 패치를 통해서 투여되는 방법.

[0253] 32. 구체예 30 또는 31에 있어서, TDS 또는 경피 패치의 적용 부위에 또는 그 근처에 추가의 치료제를 국소 투여함을 추가로 포함하는 방법.

[0254] 33. 구체예 32에 있어서, 추가의 치료제가 국소 마취제, 진통제, 항-염증제, 국소 혈관수축제 및 이들의 조합물로부터 선택되는 방법.

[0255] 34. 구체예 28 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 의학적 병태가 폐고혈압, 폐 섬유증, 사이질 폐 질환, 천식, 울혈성 심장 기능상실, 말초 혈관 질환, 중증 간헐성 파행(severe intermittent claudication), 아테롬경화발생(예, 중상동맥 경화증), 허혈성 병변(ischemic lesion), 중증 하지 허혈(critical limb ischemia), 허혈성 궤양, 피부 궤양, 신경병성 족부 궤양(neuropathic foot ulcer), 신장 기능장애 및 기능부전(kidney malfunction and failure), 면역억제(immunosuppression), 증식성 질병(proliferative disorder), 및 앞선 병태의 각각과 연관된 통증으로부터 선택되는 방법.

[0256] 35. 구체예 34에 있어서, 의학적 병태가 폐고혈압, 예컨대, 폐동맥 고혈압인 방법.

[0257] 36. 구체예 28 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 추가의 치료제를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

[0258] 37. 구체예 36에 있어서, 추가의 치료제가 혈관작용제, 이뇨제, 혈액응고 방지제, 강심 배당체, 및 이들의 조합물로부터 선택되는 방법.

[0259] 38. 구체예 28 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 트레프로스티닐 또는 이의 염의 치료 유효량이 일일 약 0.05 또는 0.1 mg 내지 약 0.5 mg, 약 0.5-1 mg 또는 약 1-5 mg인 방법.

[0260] 39. 트레프로스티닐 또는 이의 염이 경피 투여되는, 트레프로스티닐에 의한 치료에 대해 반응성인 의학적 병태의 치료에 사용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접 화합물 또는 다형체.

[0261] 40. 트레프로스티닐 또는 이의 염이 경피 투여되는, 트레프로스티닐에 의한 치료에 대해 반응성인 의학적 병태의 치료에 사용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접 화합물 또는 다형체를 포함하는 조성물.

[0262] 41. 트레프로스티닐 또는 이의 염이 경피 투여되는, 트레프로스티닐에 의한 치료에 대해 반응성인 의학적 병태의 치료를 위한 약물의 제조에서 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접 화합물 또는 다형체의 용도.

[0263] 42. 각각 구체예 39, 40 또는 41에 있어서, 트레프로스티닐 또는 이의 염이 구체예 1 내지 26 중 어느 하나의 경피 약물-전달 시스템을 통해서 경피 투여되는 화합물, 조성물 또는 용도.

[0264] 43. 구체예 39 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 트레프로스티닐 또는 이의 염이 경피 패치를 통해서 투여되는 화합물, 조성물 또는 용도.

[0265] 44. 구체예 39 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 의학적 병태가 폐고혈압, 예컨대, 폐동맥 고혈압인 화합물, 조성물 또는 용도.

[0266] 45. 구체예 1 내지 26 중 어느 하나의 경피 약물-전달 시스템(TDS) 및 트레프로스티닐에 의한 치료에 반응성인 의학적 병태를 치료하기 위한 TDS를 사용하는 설명서를 포함하는 키트.

[0267] 46. 구체예 45에 있어서, TDS가 경피 패치인 키트.

[0268] 47. 구체예 45 또는 46에 있어서, 의학적 병태가 폐고혈압, 예컨대, 폐동맥 고혈압인 키트.

[0269] X. <u>실시예</u>

[0270] 하기 실시예는 개시내용을 단지 예시하기 위해서 의도된다. 다른 분석, 연구, 원안, 절차, 방법, 시약 및 조건이 대안적으로 적절히 사용될 수 있다:

[0271] **실시예 1. 트레프로스티닐의 시험관내 피부 투과성 분석**

[0272] 0.64 cm^2의 확산 면적 및 7.5 mL의 체적을 갖는 수직 Franz 확산 셀을 사용하여 피부 투과성 분석을 수행하였다. 분석을 연속적인 교반하에 32℃에서 수행하였다. 열-분리된 인간 사체 표피를 분석에 사용하였고, 표피를 열-스트리핑 과정 후에 -20℃에서 저장하였다. 인간 표피를 확산 셀 상에 설치하기 전에 해동시켰다. 트레프로스티닐을 피부 상에 적용하였고, 확산 셀을 스크류-캡에 의해서 폐쇄시켰다. 다양한 시간 간격으로, 전체 매질 또는 수용체 매질을 신선한 매질에 의해서 대체시켰다. 수집된 매질의 일부를 사용하여 72 시간에서 트레프로스티닐의 누적 피부 투과성을 계산하였다. 트레프로스티닐의 피부 투과성을 상이한 기증자로부터의 인간 표피를 사용하여 평가하였다. N = 4 반복을 특정의 기증자로부터의 인간 표피상에서 시험된 트레프로스티닐에 대해서 수행하였다. 상이한 기증자로부터 인간 표피 상에서 시험했을 때, 트레프로스티닐은 72 시간에서 높은 누적 피부 투과성을 나타냈다.

[0273] **실시예 2. <u>미니피그에서의 트레프로스티닐의 피부 자극 연구</u>**

[0274] 피그의 피부가 인간의 피부와 매우 유사하기 때문에, 약물의 피부 또는 경피 투여와 결부된 연구에서 피그가 흔히 사용된다.

[0275] 저장소-유형 경피 패치로부터 트레프로스티닐의 경피 투여 후의 피부 자극을 Gottingen Minipigs® (Marshall

BioResources, North Rose, New York)에서 분석하였다. 트레프로스티닐-함유 저장소 경피 패치는 6 cm^2 젤-밀봉 면적 및 26 cm^2 주변 피부-접착제 면적을 갖는 32 cm^2 원형 패치였다. 위약 저장소 경피 패치는 12 cm^2 젤-밀봉 면적 및 27 cm^2 주변 피부-접착제 면적을 갖는 39 cm^2 타원형 패치였다. 패치의 저장소는 하이드록시프로필 셀룰로오스로 구성되고 에탄올, 이소프로필 미리스테이트 및 10 mg 트레프로스티닐을 함유하거나 위약 패치의 경우에 활성제를 함유하지 않는 젤을 포함한다. 저장소를 금속화된 폴리에스테르/에틸렌-비닐 아세테이트로 구성된 후면층과 폴리에틸렌으로 구성된 반투성 미세다공성 막 사이에 열 밀봉에 의해서 패키징시켰다. 젤 저장소 영역 및 주변 접착제 영역을 보호하는 투명한 이형 라이너를 적용 직전에 벗겨냈다. 패치는 도 1에 도시된 패치의 구조를 가졌다.

[0276] 패치 적용(투약)을 촉진하기 위해서 그리고 투약 과정 동안에 동물 안전성을 확보하기 위해서, 미니피그를, 필요한 경우에, 마취제 Telazol로 3-6 mg/kg의 초기 투여량으로 근육내 주사를 통해서 진정시켰다. Telazol의 어떠한 사용이 연구 데이터에 나타나 있다.

[0277] 트레프로스티닐-함유 및 위약 경피 패치 둘 모두를 약 15-25 kg 중량의 3 마리의 암컷 Gottingen Minipigs®의 각각의 등쪽면에 적용시켰고, 24 시간 동안 제 위치에 두었다. 투약 부위(견갑골의 꼬리의 등쪽 중앙선의 양측 모두 상의 전체 옆구리)를 패치의 적용 전날에 전기 클리퍼(electric clipper)로 주의해서 클리핑(clipping)시켰고, 이어서, 실온(RT) 식염수로 주의해서 세척하여 먼지와 부스러기를 제거하였다. 준비된 부위는 몇 개의 패치를 수용하기에 충분히 컸다. 이어서, 투약 부위를, 어떠한 닉(nick) 또는 컷(cut)을 유발시키지 않으면서, 면도칼로 주의해서 평활하게 면도시켰다. 면도 크림 없이 RT 식염수를 사용하여 면도를 보조할 수 있다. 이어서, 투약 부위를 비-자극성 반-폐쇄 테이프(예, Elastikon 테이프)로 고정된 붕대로 감쌌다. 이어서, 미니피그에 재킷을 장착시켰다. 패치의 적용일에, 미니피그로부터 재킷과 붕대를 제거하였다. 투약 부위를 육안으로 검사하여 어떠한 찰과상 또는 명백한 피부 병변의 존재를 확인하였고 이소프로판올로 부드럽게 세정한 다음, 적어도 5분 동안 공기 건조시켰다. 확실한 손가락 압력을 패치의 주변 접착제 영역에 가하여 주변 영역을 피부에 확실히 부착시킴으로써 어떠한 찰과상 또는 명백한 피부 병변 없이 피부의 영역에 패치를 적용시켰다. 패치의 탈착을 방지하기 위해서, TegadermTM 드레싱(또는 PatchProtectTM 드레싱과 같은 등가의 투명한 접착 드레싱)을 패치 위해서 적용하여, 패치의 가장자리를 넘어 적어도 2인치 연장시키고 패치의 주변 영역에 그리고 패치를 둘러싸는 피부에 부착시켰다. 패치 적용 부위를 비-자극, 반-폐쇄 테이프(예, Elastikon 테이프)로 고정된 거어즈 또는 Vetrap 붕대(또는 등가물)로 감쌌다. 이어서, 미니피그에 재킷을 입혀서 패치 교란을 방지하였다. 패치를 24 시간 동안 투약 부위에서 제 위치에 유지시켰다.

[0278] 경피 투여 부위를 자극(홍반, 부종 및 병변)의 전체 징후 및 어떠한 다른 국소 또는 전신 효과의 징후에 대해서 패치 적용 전 및 패치 제거 2 (± 15 min), 24 (± 1 hr), 48, 72, 96, 120, 144 및 168 시간 후에 관찰하였다. 패치 제거 직전, 패치 제거 후, 패치 제거 2 (± 15 min), 24 (± 1 hr), 48, 72, 96, 120, 144 및 168 시간 후에 패치 적용 부위의 사진을 찍었다.

[0279] 하기 점수는 피부 자극을 평가하기 위한 Draize scale을 기반으로 한다[J. Draize *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 82:377-390 (1944)].

[0280] 홍반 및 딱지 형성

[0281]

점수	분류
0	홍반 없음
1	매우 약간의 홍반(간신히 인지할 수 있음)
2	명확한 홍반
3	중간 내지 심각한 홍반
4	심각한 홍반(새빨간 홍반) 내지 약간의 딱지 형성(깊은 상처)

[0282] 부종 형성

점수	분류
0	부종 없음
1	매우 약간의 부종(간신히 인식할 수 있음)
2	약간의 부종(확실한 상승에 의해서 잘 한정된 영역의 가장자리)
3	중간의 부종(약 1mm 상승됨)
4	심각한 부종(>1mm 상승됨 및 노출영역을 넘어서 연장)

[0283]

[0284] 표 1은 다양한 시점에서의 트레프로스티닐-함유 및 위약 경피 채치에 대한 홍반 및 부종을 나타낸다. 연구에 사용된 세 마리의 Gottingen Minipigs®를 601, 602 및 603 번의 번호를 부여한다. 표 1로부터 알 수 있는 바와 같이, 경피 패치로부터의 트레프로스티닐뿐만 아니라 화학적 투과 향상제 이소프로필 미리스테이트 및 에탄올의 전달은 유의미한 피부 자극을 유발하지 않아서, 세 마리의 미니피그 중 한 마리(603번)에서 단지 약간 또는 가벼운 부종을 유발시켰다.

[0285] 표 1

		홍반			부종		
패치	시점	601	602	603	601	602	603
트레프로스티닐	패치 적용전	0	0	0	0	0	0
	패치 제거 2 시간 후	1	1	2	0	0	0
	패치 제거 24 시간 후	1	1	2	0	0	0
	패치 제거 48 시간 후	1	0	0	0	0	0
	패치 제거 72 시간 후	0	0	0	0	0	0
	패치 제거 96 시간 후	0	0	0	0	0	0
	패치 제거 120 시간 후	0	0	0	0	0	0
위약	패치 적용전	0	0	0	0	0	0
	패치 제거 2 시간 후	1	0	1	0	0	0
	패치 제거 24 시간 후	1	0	1	0	0	0
	패치 제거 48 시간 후	1	0	1	0	0	0
	패치 제거 72 시간 후	0	0	0	0	0	0
	패치 제거 96 시간 후	1	0	0	0	0	0
	패치 제거 120 시간 후	1	1	0	0	0	0

[0286]

[0287] **실시예 3: 미니피그 내의 경피 전달된 트레프로스티닐의 약동학**

[0288] 저장소-유형 경피 패치로부터의 트레프로스티닐의 경피 투여 후의 약동학(Pharmacokinetics: PK)을 Gottingen Minipigs®(Marshall BioResources)에서 연구하였다. 트레프로스티닐-함유 저장소 경피 패치는 12 cm^2의 젤-밀봉된 영역 및 27 cm^2의 주변부 피부-접착제 영역을 갖는 39 cm^2의 타원형 패치였다. 패치는, PK 연구에서 사용된 패치의 저장소가 40 mg의 트레프로스티닐를 함유함을 제외하고는, 실시예 2에 기재된 트레프로스티닐-함유 패치와 유사한 조성 및 구조를 지녔다.

[0289] 수령시에 약 6 개월의 월령 및 패치 적용시에 무게 약 23 Kg의 나이브 숫컷 Gottingen Minipigs®를 PK 연구에서 사용하였다. 경피 패치의 적용을 용이하게 하기 위해서, 미니피그를 3 mg/kg의 Telazol로 근육내 주사를 통해서 진정시켰다. 패치 적용 전에, 미니피그 상의 투약 부위는 실시예 2에 기재된 것과 유사하게 제조하였고,

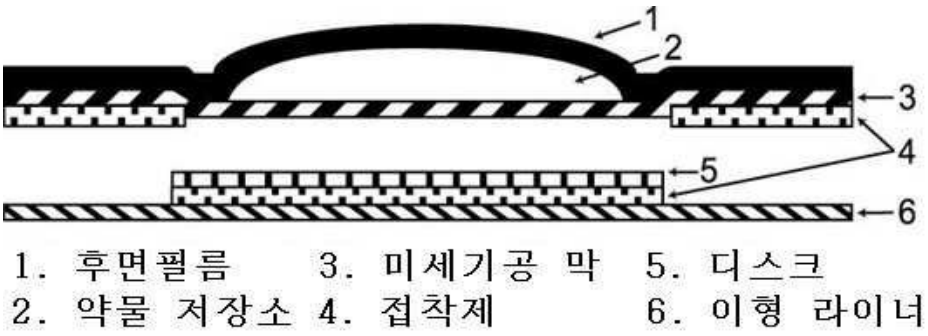
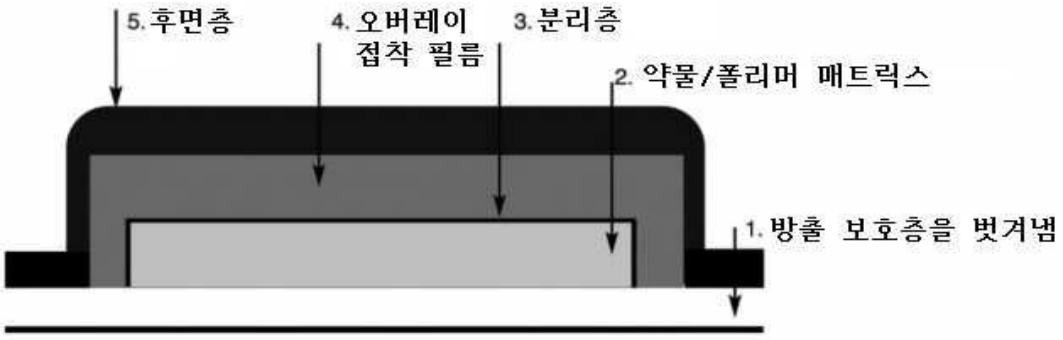
패치 적용은, 붕대가 하루에 한번 패치 적용의 부위에 재적용됨을 제외하고는 실시예 2에 기재된 것과 유사하게 수행하였다. 전체 160 mg의 트레프로스티닐을 함유하는 4 개의 경피 패치를 두 마리의 미니피그의 각각의 등쪽 면에 동시에 적용하였고 72 시간 동안 제 위치에 두었다. 혈액 샘플을 패치 적용전 1 시간 내에; 패치 적용 후 3, 6, 12, 24, 48 및 72 시간에; 및 패치의 제거 후 0.167, 0.5, 1, 2, 4 및 6 시간에 채취하였다.

[0290] 두 마리의 미니피그의 경우에, 경피 패치로부터의 트레프로스티닐의 전달은 20.8-27.6 ng/mL의 C_{max}, 2.4-4.9 ng/mL의 $C_{72시간}$, 6 시간의 T_{max}, 429-946 ng·hr/mL의 AUC_{0-72}, 및 28-35 시간의 치료 동안의 반감기($T_{1/2}$)를 생성시켰다.

[0291] 특정의 실시형태가 예시되어 기재되어 있지만, 다양한 변화가 그에 대해서 이루어질 수 있고 본원에서 고려될 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 개시내용은 본원에 제공된 특정의 실시예에 의해서 제한되지 않음을 이해해야 한다. 본원 개시내용의 실시형태 및 실시예의 설명 및 예시는 제한하는 의미로 해석되는 것으로 의도되지 않는다. 추가로, 개시내용의 모든 양태는 다양한 조건 및 변수에 좌우될 수 있는 본원에 기재된 특정의 묘사, 구성 또는 상대적인 비율로 제한되지 않음을 이해해야 한다. 개시내용의 실시형태 및 실시예의 형태 및 세부사항에서의 다양한 변화 및 변경이 당업자에게는 자명할 것이다. 따라서, 개시내용은 어떠한 및 모든 그러한 변화, 변경 및 등가물을 또한 포괄함이 고려된다.

도면

도면1



도면2